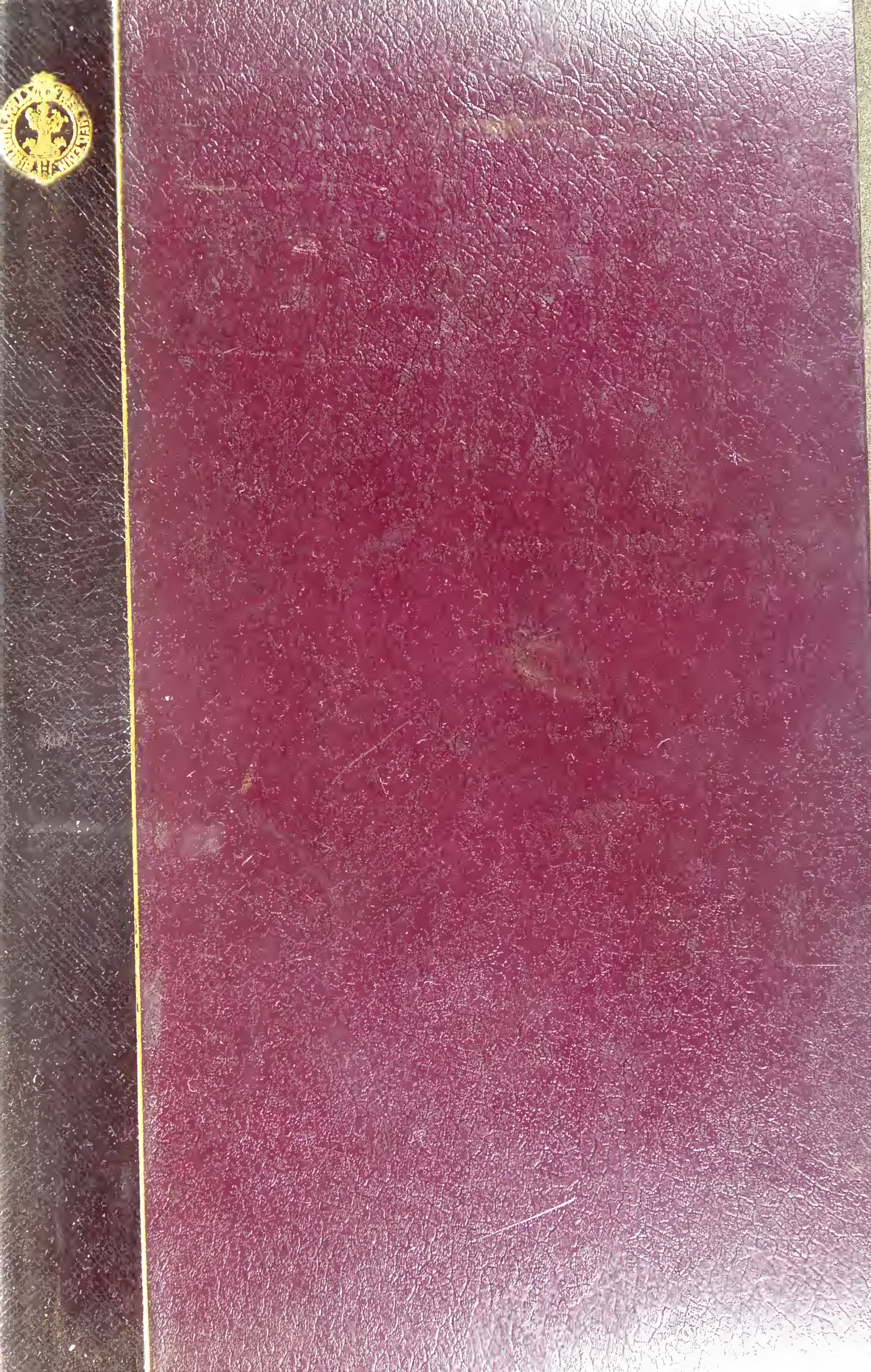


Feb 9. 30

R38339

ÉTUDE SUR 249 CAS DE DIPHTÉRIE

TRAITÉS PAR

LE SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

A l'hôpital Trousseau

(OCTOBRE - NOVEMBRE 1894)

PAR

Le Docteur G. PERREGAUX

DE LA FACULTÉ DE PARIS

ANCIEN INTERNE EN MÉDECINE ET EN CHIRURGIE DES HÔPITAUX DE PARIS
(SAINT-ANTOINE — LA PITIÉ — LA MATERNITÉ — TROUSSEAU)

MEMBRE CORRESPONDANT DE LA SOCIÉTÉ ANATOMIQUE

LICENCIÉ EN DROIT

LIBRARY. PHYSICIANS COLLEGE OF

PARIS

SOCIÉTÉ D'ÉDITIONS SCIENTIFIQUES

PLACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

4, Rue Antoine-Dubois, 4

1895

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROUX

CHEF DE SERVICE A L'INSTITUT PASTEUR

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR STRAUS

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

PRÉFACE

Le 1er septembre 1894, au 8e congrès international d'hygiène et de de démographie réuni à Buda-Pesth, le Dr Roux, chef de service à l'Institut Pasteur, communiquait les remarquables résultats d'expériences faites sur le traitement de la diphtérie par le sérum antitoxique. Ces résultats, fruit d'un labeur de quatre années, venaient accentuer les données antérieures de M. Behring et frappaient vivement le monde savant. Expérimenté d'abord sur les animaux, le nouveau remède venait d'être appliqué d'une façon méthodique sur les petits diphtériques de l'Hôpital des Enfants malades, et y avait abaissé de plus de 50 % le taux de la mortalité. Les chiffres donnés par le Dr Roux portaient sur 448 enfants ainsi traités, et pendant les 6 mois qu'avaient duré ces essais, 109 seulement d'entre eux avaient succombé ; soit une moyenne de 24 1/2 %. Pendant le même laps de temps, la mortalité de l'Hôpital Trousseau, où le sérum n'avait pas été appliqué, s'était élevée au taux énorme de 60 %.

Ces statistiques parlaient d'elles-mêmes : la con-

viction était faite ; l'Hôpital Trousseau fut dès ce moment pourvu, lui aussi, de sérum antidiphtérique.

Le nouveau traitement y fut inauguré le 18 septembre par le Dr Le Gendre, et douze jours après, le 1er octobre, le Dr Moizard, dont j'avais alors l'honneur d'être l'interne, devenait, pour deux mois, le chef du Pavillon de la Diphtérie.

Pendant ces deux mois, 249 enfants atteints de diphtérie sont passés au Pavillon Bretonneau, et tous indistinctement ont été soumis au sérum du Dr Roux.

C'est à ces 249 enfants que sont consacrées les pages qui suivent. J'ai l'intention, après un court aperçu général sur le sérum antidiphtérique, d'y étudier successivement :

1° L'application de la nouvelle méthode telle qu'elle en a été faite pendant octobre et novembre aux petits malades de l'hôpital Trousseau.

2° Les résultats obtenus.

3° Les accidents immédiats observés.

4° Les suites tardives de la sérothérapie chez la plupart d'entr'eux.

Pour mener à bonne fin ce travail, il m'a fallu faire appel à la bienveillance du Dr Roux ; ce savant maître a daigné me faire profiter de ses utiles conseils pendant mon séjour à Trousseau, et de ses remarques autorisées pendant la rédaction de cette thèse ; je ne saurais trop le remercier de ce double témoignage d'intérêt.

Je dois également au Dr Moizard une grosse part de reconnaissance ; c'est auprès de lui que j'ai appris

à connaître les diverses *maladies des enfants;* c'est sous sa direction que j'ai appliqué le sérum aux petits diphtériques de son service. Les résultats que j'apporte ici sont donc en quelque sorte les siens, et je m'honore de cette collaboration.

Je ne saurais non plus oublier mes autres maîtres dans les hôpitaux :

Ceux auxquels je dois les vrais principes de *Médecine générale* : M. le Professeur Damaschino, dont la mémoire m'est toujours chère ; le Dr Hanot, Professeur agrégé (2e année d'externat), qui m'a fait profiter de son enseignement clinique si recherché des élèves ; le Dr Charrin, Professeur agrégé, auprès duquel je regrette bien sincèrement de n'avoir pu remplir que trop peu de temps les fonctions d'interne ;

Les maîtres qui, pendant quatre années, m'ont fait connaître, aimer et pratiquer la *Chirurgie* : le Dr Labbé, Professeur agrégé, le Professeur Guyon, Membre de l'Académie des Sciences, qui a bien voulu m'accueillir comme externe dans son splendide service des voies urinaires ; le Dr Blum, Professeur agrégé, et le Dr Reclus, Professeur agrégé, dont j'ai eu le bonheur d'être l'interne en chirurgie pendant ma première et ma deuxième année d'internat.

Je remercie également le Dr Guéniot, professeur en chef de la Maternité, de m'avoir initié aux principes de l'*accouchement* et des interventions obstétricales ; et le Dr Labadie-Lagrave de la bonté qu'il n'a cessé de me témoigner pendant mon année d'internat dans son intéressant service des maladies des femmes. Je

me fais enfin un agréable devoir d'adresser ma respectueuse gratitude à M. le professeur Straus, qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse : c'est un grand honneur qu'il me fait, et j'en comprends tout le prix.

Chapitre I

Aperçu général sur le sérum antidiphtérique

Historique. — Pour trouver les vraies origines de la sérothérapie, il faudrait remonter aux expériences d'hématothérapie tentées il y a plus de 6 ans (en 1888) par Ch. Richet, renouvelées peu de temps après par M. Behring, et l'année suivante par le professeur Ogata (de Tokio).

Mais l'idée de ces savants de traiter le charbon chez les animaux atteints de cette maladie par les inoculations de sang d'animaux naturellement réfractaires ne donna que des résultats incomplets ; une étape de plus devait être franchie ; elle le fut par Behring qui, peu de temps après, publia une série de résultats heureux obtenus dans le même ordre de faits par les injections de sang d'animaux *artificiellement immunisés.*

En 1890, Behring et Kitasato, appliquant à la diphtérie ce que venait de faire le premier d'entre eux pour le charbon, purent annoncer qu'en immunisant un animal contre la diphtérie, son sérum transfusé en quantité suffisante à un autre animal

pouvait « non seulement l'immuniser, mais le guérir. »

Le premier pas était fait : après une série de travaux d'Aronson et de Behring, le professeur Heubner (de Leipzig) apportait en 1893 les premières données d'injections faites chez l'enfant, et montrait, en collaboration avec Behring et Ehrlich, que ces inoculations étaient restées sans danger.

Pendant ce temps, en France, le Dr Roux, dès 1891, poursuivait, avec MM. L. Martin et A. Chaillou, des expériences sur le traitement de la diphtérie par le sérum antitoxique, et, en 1892, MM. Roux et Nocard entreprenaient l'immunisation du cheval. Adoptant cet animal à cause de l'innocuité de son sérum pour l'homme, à cause de sa taille qui permet une production plus abondante de liquide immunisé, à cause de la facilité avec laquelle il supporte la toxine, ils en firent l'animal producteur type du sérum antidiphtérique.

Les choses étaient donc en l'état ; de nombreuses publications de Behring et de ses collaborateurs d'une part, de M. Aronson d'autre part se succédaient à intervalles rapprochés, quand M. Roux entreprit, le 1er février 1894, d'appliquer avec méthode la nouvelle médication à l'enfant. En septembre dernier, il communiquait ses résultats au Congrès de Buda-Pesth et traçait le premier d'une façon magistrale les règles de la Sérothérapie dans la diphtérie.

Préparation du sérum. — Ce serait sortir du cadre de ce travail que d'entrer dans les nombreux détails techniques que comporte la préparation du sérum.

Tout cela a d'ailleurs été exposé de façon plus compétente par M. Roux dans sa communication. Je rappellerai seulement que la toxine employée pour l'immunisation est extraite de cultures très virulentes développées pendant un mois avec un dispositif spécial dans du bouillon alcalin peptonisé à 2 0/0, que cette toxine tue en général un cobaye de 500 gr. en 48-60 heures à la dose de 1/10 de centimètre cube, et que son activité se perd à la longue, mais lentement.

Ainsi obtenue, la toxine est introduite d'abord additionnée d'iode pour en atténuer la virulence, ensuite pure et d'une façon progressive sous la peau du cheval. On commence par un centimètre cube et on échelonne les inoculations. Au bout de 70 jours, terme moyen d'une bonne immunisation, on peut injecter à l'animal jusqu'à 300 cent. cubes de toxine pure d'un coup.

Le cheval immunisé est bon pour la saignée; celle-ci se fait à la veine jugulaire au moyen d'un trocart parfaitement aseptique introduit dans le vaisseau, et le sang est reçu dans un récipient stérilisé. Chaque saignée peut être de 6 litres sans inconvénient pour l'animal et peut se renouveler tous les 20 jours, en ayant soin d'entretenir l'immunisation au moyen de nouvelles inoculations de toxine.

Au repos, le sérum se sépare bientôt du caillot et reste à la surface. Au moyen d'appareils spéciaux il est recueilli dans de petits tubes stérilisés, additionné d'un petit fragment de camphre pour combattre la

putréfaction et livré actuellement tel quel à la consommation.

Combien de temps se conserve le pouvoir antitoxique du liquide? Des expériences paraissent démontrer qu'au bout de deux mois il possède encore toute sa puissance : l'avenir nous fixera d'une façon plus positive.

Chapitre II

La sérothérapie à l'hôpital Trousseau en octobre-novembre 1894

Lorsque, peu de jours après la communication du Dr Roux à Buda-Pesth, il fut question d'appliquer la nouvelle méthode à l'hôpital Trousseau, la mortalité par diphtérie y était considérable. Le pavillon Bretonneau avait été ravagé par la broncho-pneumonie pendant les premiers mois de l'année 1894, à tel point que l'on hésitait à pratiquer des trachéotomies. Les décès des croups opérés s'étaient élevés, de février à juillet, à 86 0/0 ; les enfants mouraient presque tous de complications pulmonaires, une organisation défectueuse ayant empêché jusque-là d'isoler les angines à association microbienne et les broncho-pneumonies. Sur les instances du Dr Roux, l'Administration consentit à faire évacuer momentanément le pavillon, et celui-ci, après de soigneuses désinfections, put rouvrir dans de bien meilleures conditions, pour l'inauguration de la sérumthérapie.

C'est le 18 septembre 1894 que fut appliqué pour la première fois le nouveau traitement à l'hôpital

Trousseau, et M. Le Gendre, qui dirigea le service de la diphtérie jusqu'à fin septembre, put le disposer d'une façon aussi parfaite que le permettaient les installations.

Un pavillon spécial fut réservé à tous les enfants sans exception entrant à l'hôpital pour une affection d'apparence diphtérique, il reçut le nom de « Pavillon des Douteux ». Divisé en petites cellules vitrées, il pouvait loger un même nombre de malades, lesquels se trouvaient ainsi isolés les uns des autres dès le début.

Le Pavillon Bretonneau fut de son côté distribué de la façon suivante : de ses deux grandes salles, l'une fut réservée aux affections diphtériques simples, à bacille de Klebs pur, l'autre aux affections associées, c'est-à-dire présentant d'autres bacilles conjointement au précédent. Aux extrémités de ces deux salles se trouvent trois petites pièces ; on en fit des chambres d'isolement.

Nous trouvâmes le service ainsi organisé lorsque M. Moizard en prit possession le 1er octobre, et nous pûmes en octobre et novembre y continuer la sérothérapie dans des conditions relativement bonnes. Pendant ces deux mois, nous avons suivi exactement les règles tracées par M. Roux. Chacun de nos petits malades a été, dès son entrée, soumis à une inoculation de 20 cent. cubes de sérum ; aucun d'eux n'a été transféré au pavillon Bretonneau sans que la nature diphtérique de son affection n'ait été reconnue au microscope ; les enfants réinoculés pendant leur

séjour à l'hôpital ne l'ont été que suivant des indications bien déterminées.

Il nous fallait donc, dès qu'un arrivant nous était signalé : 1° l'ensemencer, 2° l'inoculer, 3° dresser sa feuille d'observation. Nous devons donner quelques détails sur ces trois opérations, car chacune d'elles a son importance.

L'ensemencement se faisait sur deux tubes de sérum coagulé préparé par nous à l'hôpital : la bouche de l'enfant étant ouverte au moyen d'un abaisse-langue, il suffisait d'introduire un fil-spatule en platine préalablement porté au rouge et de le charger en touchant légèrement, suivant le cas, soit l'une des fausses membranes, soit le pilier postérieur si ces dernières manquaient. La spatule ainsi chargée était promenée sur la surface du sérum, et les tubes immédiatement portés dans l'étuve à température constante de 37°,5. Au bout de 18 à 24 heures, l'examen bactériologique était possible et les enfants passés au pavillon Bretonneau s'il s'agissait de diphtérie, conservés aux Douteux dans le cas contraire.

Nous n'insisterons pas autrement sur ces examens bactériologiques que M. Martin a su mettre si clairement à la portée de tous dans les conférences qu'il a faites à l'Institut Pasteur les 7 et 14 octobre dernier ; qu'il nous suffise de dire que toutes ces analyses microscopiques ont été contrôlées par un de nos distingués collègues, élève de l'Institut Pasteur,

M. Pochon, que nous ne saurions trop remercier de son dévoué concours.

Pour les inoculations, nous avons suivi la technique indiquée par M. Roux. Après avoir stérilisé chaque fois par l'ébullition la seringue spéciale de 20 cent. cubes, nous avons injecté une égale quantité de sérum à tout entrant. Ces inoculations ont été faites sur la région antéro-latérale de l'abdomen, en dessous des fausses côtes. A cet endroit, en effet, la douleur est réduite à son minimum, et c'est à peine si la plupart des enfants ont accusé un mouvement d'étonnement au moment où l'aiguille pénétrait. La diffusion du liquide injecté se fait également très vite en ce point : après une demi-heure, toute trace de la tuméfaction passagère avait ordinairement disparu. La dose initiale de 20 cent. cubes a toujours été la même, quel que fût l'âge de l'enfant. Faudra-t-il toujours agir de même ou graduer au contraire suivant cet âge et suivant le poids du petit malade ? Cette dernière manière de faire paraîtrait peut-être plus logique ; des observations ultérieures pourront nous fixer à ce sujet.

Quant à la feuille d'observation, elle devait, pour témoigner de sa valeur, être établie dès l'entrée : nous y avons toujours fait figurer, à côté des noms de l'enfant, du diagnostic bactériologique et des interventions opératoires, les tracés complets de la température, du pouls, de la respiration et de l'albumine, toutes indications d'une importance capitale au cours du traitement et qu'il était nécessaire de tenir toujours réunies sous les yeux. L'état local était enfin dès le

début noté exactement sur un cahier spécial, et les modifications ultérieures inscrites au fur et à mesure de leur observation. C'est grâce à ces nombreuses données que nous avons pu conduire cette étude à bien et que nous pouvons aujourd'hui conclure en meilleure connaissance de cause.

La diphtérie une fois reconnue par l'examen bactériologique, les enfants étaient immédiatement transportés au pavillon Bretonneau, et couchés suivant le cas dans la salle des « *simples* » ou dans celle des « *associés* ». Quelle était alors la marche adoptée ?

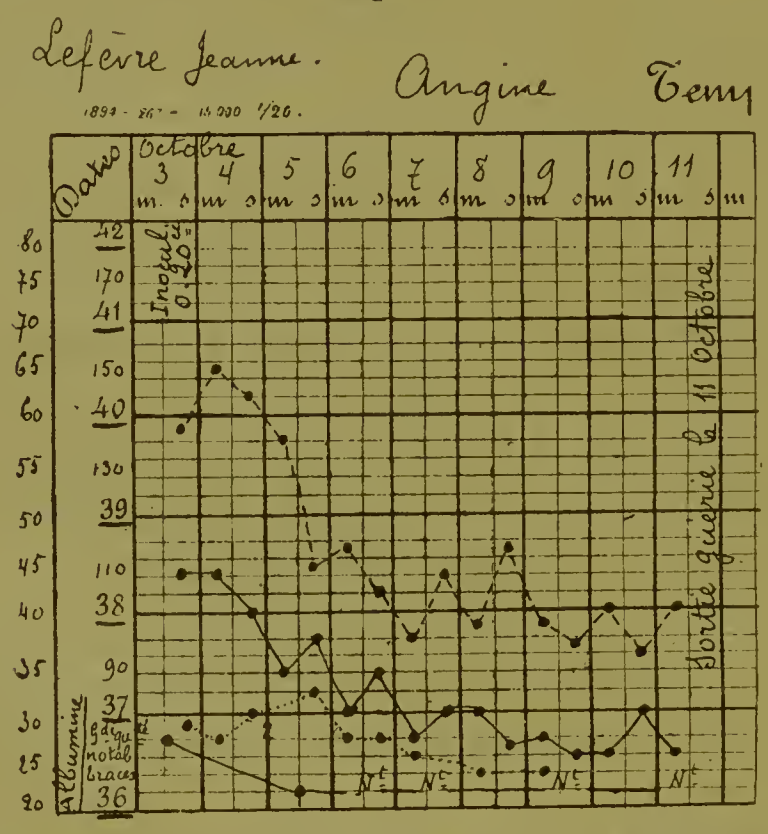
Cette marche était soumise aux indications de l'observation ; aussi cette dernière devait-elle être très consciencieusement suivie. Pour savoir s'il fallait pratiquer ou non de nouvelles injections, on tablait sur l'un ou plusieurs des facteurs suivants : 1° Sur les modifications dans l'état local ; 2° sur l'état général représenté lui-même par les courbes de la température, du pouls, de la respiration et de l'albumine ; 3° sur les accidents qui survenaient du fait de la diphtérie. Que disaient donc le plus souvent ces divers témoins de l'action sérothérapique ?

1° *L'état local* : Il faut entendre par cette expression, non seulement l'aspect des fausses membranes dans l'angine, mais encore les phénomènes de dyspnée dans le croup.

S'il s'agissait d'une angine, il ne se formait plus de fausses membranes après la première injection, et 24 heures après, celles qui existaient auparavant cessaient de s'étendre, blanchissaient, et, se boursou-

flant, semblaient en quelque sorte s'énucléer. Au bout de 48 heures la chute commençait à se faire pour s'achever plus ou moins rapidement. Quelquefois les fausses membranes se détachaient en bloc sous l'influence d'un lavage ; d'autres fois les choses marchaient plus lentement, les fausses membranes s'émiettaient et le pharynx n'était complètement débarrassé qu'après quatre ou cinq jours. La tuméfaction des glandes du cou diminuait avec la chute des membranes et s'effaçait le plus souvent avec leur disparition.

Figure I



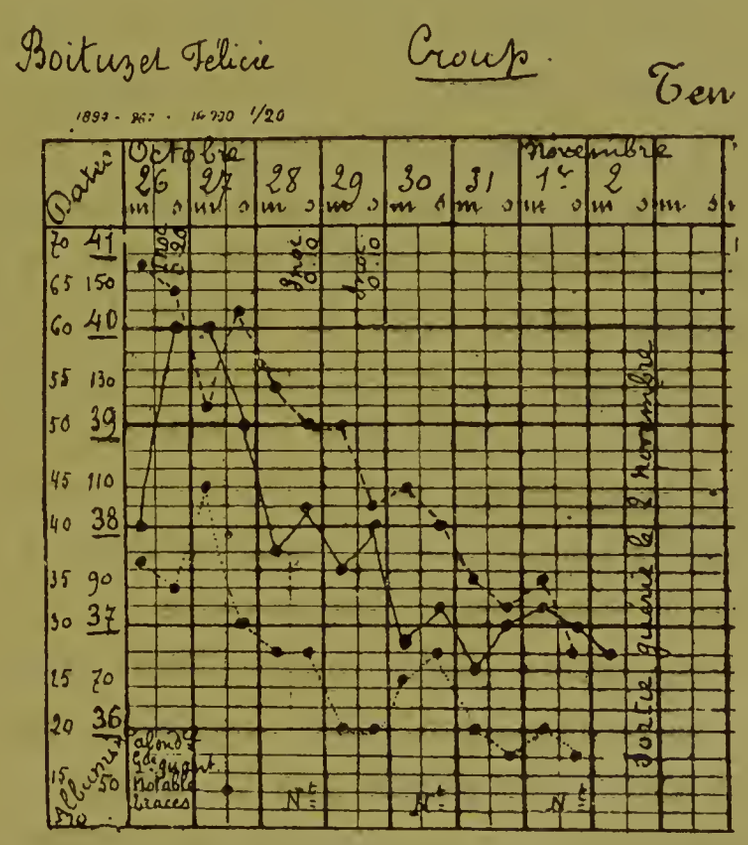
Angine diphtérique pure (bacille long) guérie par une seule injection de 20 cent cubes de sérum. — (—• *température ;* •----• *Pouls ;* •.....• *respiration ; la ligne pleine inférieure indique le tracé de l'albumine*).

Telle était la marche habituelle surtout dans les

angines simples, et cette marche, on le comprend, ne demandait pas de nouvelles inoculations. C'est ainsi que nombre d'enfants atteints d'angine simple ont été complètement guéris par les seuls 20 centimètres cubes du début. A peine a-t-il été besoin dans quelques cas de refaire le troisième jour une nouvelle injection de 5 ou 10 centimètres cubes pour hâter la chute des fausses membranes qui tardait à se faire (voir fig. I).

Dans les formes associées, le sérum se trouvait naturellement moins efficace ; il a fallu presque toujours injecter de nouvelles doses plus fortes et plus répétées pour amener la disparition complète de l'exsudat.

Figure II



Croup à bacilles diphtériques courts, sans association : guérison. — *(même légende que pour la figure I).*

S'agissait-il, au contraire, d'un croup, le sérum, en arrêtant la production des fausses membranes du larynx, et en faisant détacher celles qui étaient formées, diminuait très rapidement dans la plupart des cas le tirage, et nombre d'enfants qui, autrefois, n'auraient pas évité la trachéotomie, ont pu ainsi guérir sans opération. Aussi nous étions-nous donné comme règle, devant un tirage ne menaçant pas directement la vie de l'enfant, d'attendre le plus possible, et les statistiques publiées plus loin montrent que nous avions raison (voir fig. II).

Mais ici la technique des injections n'était plus celle des angines. Le danger étant plus pressant, il fallait réinjecter à doses fractionnées mais répétées ; et c'est par inoculations de 5 et de 10 centimètres cubes renouvelées matin et soir, que nous avons pu obtenir les plus fréquentes guérisons. Il est évident que les croups appartenant à des diphtéries associées étaient plus justiciables encore des mêmes principes.

La marche suivie était la même lorsqu'il était nécessaire d'opérer ; il fallait encore ici agir rapidement pour diminuer d'une part les chances d'extension des fausses membranes aux bronches, pour abréger d'autre part le séjour de la canule et affaiblir d'autant la possibilité d'accidents pulmonaires.

2° *La température* était, après l'état local, l'indicateur le plus important des nouvelles injections à faire. Bien qu'il soit admis que la diphtérie est une maladie apyrétique, nous devons remarquer que s'il est vrai que nombre de nos cas dûment constatés

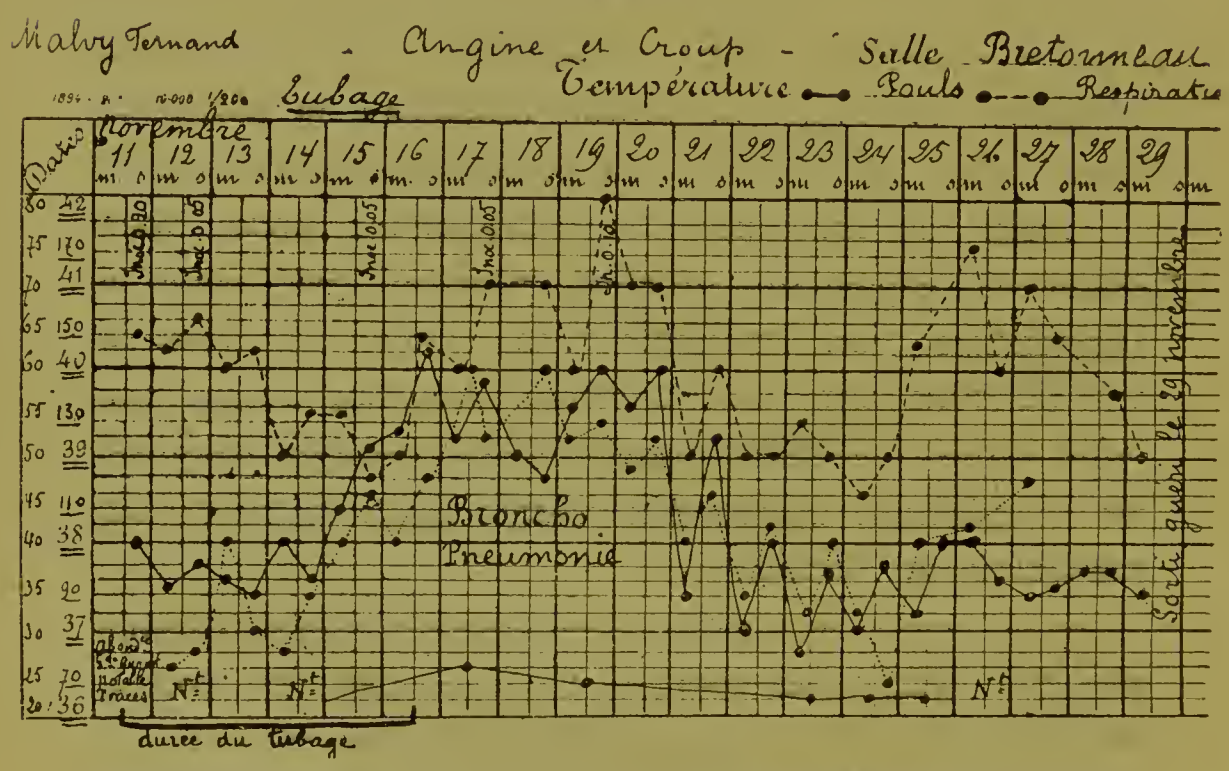
n'aient pas présenté de température, beaucoup à côté d'eux, et des plus graves, ont donné, en dehors de toute complication, des ascensions de 39° et même 40°. Il serait plus juste de dire que ce n'est pas l'ascension elle-même, mais la brusquerie de cette ascension qui n'est pas diphtérique, et que les hautes températures déterminées par le bacille de Klebs sont très possibles, mais ne s'atteignent généralement que d'une façon progressive s'accentuant avec le degré de l'intoxication. Nous nous sommes donc trouvés, et souvent, en présence de températures plus ou moins hautes; la défervescence était le plus ordinairement brusque dès le lendemain de la première inoculation : si elle tardait à se faire, et c'était le cas ordinaire des formes graves ou des formes associées, nous réinjections des quantités variables et plus ou moins répétées ; la chute se faisait alors le plus souvent en deux ou trois temps.

Avant de pratiquer ces réinjections, nous nous assurions cependant qu'elles n'étaient pas dues à l'apparition d'un érythème ; car, ainsi que nous le verrons plus loin, les éruptions dues au sérum que nous avons observées provoquaient presque toujours un mouvement fébrile qui n'était naturellement pas justiciable du sérum.

3° *Le pouls et la respiration* ne nous ont jamais semblé indiquer par eux-mêmes de nouvelles injections. Tous deux en effet varient tellement et si rapidement chez l'enfant pour les causes les plus futiles (émotions, réveil brusque) que tabler sur leurs modifications

serait s'exposer à de graves erreurs. Nous les avons plutôt regardés comme un appoint faisant pencher la balance vers le pour et le contre lorsque dans les cas douteux nous hésitions à réinjecter. Mais si le pouls et la respiration ne nous ont pas paru devoir occuper le premier rang des indications du sérum, il n'en est pas moins vrai que celui-ci les a maintes fois influencés rapidement et très favorablement. Il nous était nécessaire d'ailleurs d'observer très scrupuleusement le pouls et la respiration au cours de la diphtérie, n'aurait-ce été que pour soupçonner à temps le début d'accidents cardiaques ou broncho-pneumoniques.

Figure III



Diphtérie pure (bacille moyen) avec intubation et broncho-pneumonie intercurrente : Guérison. — *(même légende que pour la figure I).*

Ces derniers, particulièrement terribles, étaient en effet l'objet d'une attention toute spéciale.

Dès leur apparition, les broncho-pneumonies ont pu toujours être isolées ; et c'est à cela que nous devons sans nul doute de n'en avoir observé qu'un nombre relativement restreint. Au point de vue de la pratique, devions-nous, en l'absence de tout autre accident diphtéritique, réinjecter dans les broncho-pneumonies? Au début, nous le faisions ; malgré de nombreuses inoculations, nous avons eu des morts ; nous avons agi différemment dans la suite, et des broncho-pneumonies dans lesquelles nous avions suspendu le sérum ont néanmoins parfaitement guéri. Malgré cela, nous ne prétendons pas tracer une ligne de conduite pour l'avenir, et de nouvelles observations pourront seules fixer plus tard ce point de pratique (voir fig. III).

4° La courbe de *l'albumine*, par elle-même, nous a indiqué quelquefois aussi la nécessité de nouvelles piqûres. Mais ici une remarque doit être faite. Nos observations nous ont montré que l'albuminurie n'est pas plus fréquente chez les malades traités par les injections du sérum qu'elle ne l'était auparavant, et nous ne saurions partager l'opinion de Œrtel et Ritter qui accusent la sérumthérapie de provoquer dans certains cas l'albuminurie. Mais si le sérum n'influence pas les reins en mal, les influence-t-il en bien ? Nous ne saurions nous prononcer d'une façon définitive ; nos statistiques ne pouvant nous indiquer si nous avons eu des cas moins fréquents et de plus courte

durée qu'avant l'emploi du sérum. D'autre part, nos albuminuries qui semblaient céder devant les injections n'étaient-elles pas des albuminuries passagères qui d'elles-mêmes auraient disparu ?

Les cas rebelles aux injections n'appartenaient-ils pas par contre à ces néphrites bien connues dans la diphtérie dont les lésions rénales ne peuvent naturellement pas être influencées par le sérum ? Autant d'inconnus qui nous ont fait adopter la technique suivante : en cas d'albuminuries récentes, nous injections ; si, malgré cela, l'albumine semblait vouloir persister, nous arrêtions le sérum.

5° Certains *accidents* enfin, survenus du fait de la diphtérie, nous ont, par leur seule apparition, fait pratiquer de nouvelles piqûres. C'est ainsi que nous nous sommes crus autorisés à reprendre le sérum chez un enfant qui, sans cause, avait eu une épitaxis abondante et rebelle ; chez un second malade qui avait présenté une adénite suppurée dont le pus contenait du bacille de Klebs ; chez un troisième, enfin, qui était atteint d'une paralysie légère et précoce du voile du palais. Ces trois cas, d'ailleurs, ont parfaitement guéri.

Tels sont les principaux éléments qui nous ont servi de guides dans la pratique des injections antidiphtériques. Ces injections, nous les avons autant que possible fractionnées, suivant en cela la recommandation de M. Roux. Le nombre de ces piqûres et les doses de sérum injecté ont nécessairement varié suivant les cas, mais ces variations ont tou-

jours été établies d'après l'ensemble des faits suivants : 1° le nombre des indications ; il est évident, en effet, qu'un mauvais état local ou qu'une haute température réclamaient à l'état isolé un traitement moins actif que lorsqu'on les trouvait tous deux réunis ; 2° l'âge et le poids apparent du malade ; 3° la nature de l'affection ; nous avons vu plus haut que les diphtéries simples demandaient moins de sérum que les diphtéries associées ; 4° le pouvoir antitoxique du sérum, l'Institut Pasteur nous ayant, par exemple, fourni du sérum plus actif en novembre qu'en octobre.

Les injections antidiphtériques constituent actuellement ce que l'on pourrait appeler le traitement général de la diphtérie, par opposition avec le *traitement local*, qui était autrefois la seule médication active de cette maladie. Devions-nous laisser de côté ce demi-moyen ou l'utiliser de pair avec la sérothérapie? Nous conformant aux avis de M. Roux, nous avons adopté la seconde méthode et nous avons fait du traitement local ; nous avons pratiqué de grandes irrigations et des badigeonnages.

Pour les irrigations, nous avons employé soit l'eau boriquée, soit l'eau bouillie, soit l'eau additionnée de 50 grammes de liqueur de Labarraque pour un litre. Ces lavages étaient faits matin et soir, et le liquide était projeté au moyen d'un irrigateur. La force acquise du liquide permettait ainsi de déterger plus facilement les muqueuses et les cavités

buccales et nasales des produits toxiques qui les encombraient.

Chaque irrigation était suivie, dans les cas d'angines à fausses membranes nombreuses et épaisses, d'attouchements avec la glycérine salicylée au 1/20ème. Ces attouchements étaient supprimés dès que les fausses membranes étaient toutes tombées; les lavages étaient au contraire continués plusieurs jours après.

La Trachéotomie et le Tubage. — Sorti de l'oubli où il se trouvait en France, le tubage est revenu à l'ordre du jour avec la sérothérapie. « Avec le sérum, disait » M. Roux au congrès de Buda-Pesth, la trachéotomie » doit dans la grande majorité des cas être remplacée » par le tubage. En effet, il n'est plus question mainte- » nant de laisser un tube à demeure dans le larynx » pendant des journées; il suffira, le plus souvent, de » le maintenir en place pendant vingt-quatre à qua- » rante-huit heures pour prévenir l'asphyxie immi- » nente et gagner du temps jusqu'à ce que les fausses » membranes se détachent ».

Faisant application de cette idée, nous avons essayé le tubage sans laisser toutefois de côté la trachéotomie. Nous pouvons dès maintenant dire que les résultats qui figurent plus loin en détail ont été à peu de chose près les mêmes pour l'une ou l'autre de ces deux opérations. Nous faut-il donc, en présence de cette constatation, adopter sans réserve le conseil de M. Roux ?

Certes, à résultats égaux, il semblerait tout indiqué

de conseiller de remplacer la trachéotomie, opération sanglante, dangereuse dans beaucoup de cas, même lorsqu'elle est pratiquée par des mains expérimentées, par l'intubation, intervention simple, non sanglante, et d'autant plus anodine que le tube ne resterait que quelques heures ou quelques jours dans le larynx.

Notre enthousiasme pour cette dernière opération ne va cependant pas jusque-là, et si l'intubation nous a donné de brillants résultats en certains cas, il en est d'autres où son infériorité sur la trachéotomie a été manifeste. Comme toute opération, l'intubation a ses avantages et ses inconvénients. Reste à savoir si les uns et les autres se tiennent en balance avec ceux de la trachéotomie. Pour conclure sans appel, il faudrait un nombre d'observations bien supérieur au nôtre ; nous voulons nous contenter seulement d'apporter ici notre impression telle qu'elle résulte de notre pratique pendant deux mois.

C'est par M. Bonain (de Brest) (1), dont la compétence et l'habileté sont connues en pareille matière, qu'ont été pratiquées les premières intubations du service ; c'est sous sa direction et après un long exercice sur les cadavres que nous avons à notre tour pratiqué cette opération : nous avons donc mis de notre côté les meilleures chances opératoires, et je ne crois pas qu'aucun des mauvais cas observés ne soit le fait d'une intubation défectueuse.

(1) Nous nous faisons un agréable devoir de remercier ici M. Bonain de l'aide précieuse qu'il nous a donnée et de l'obligeance qu'il n'a cessé de nous prodiguer pendant son séjour à l'hôpital Trousseau.

Les enfants que nous avons intubés n'ont pas été spécialement choisis à cet effet ; le hasard des circonstances seul nous a fait leur pratiquer l'intubation plutôt que la trachéotomie. Les avantages du tubage nous avaient dès l'abord frappés ; la simplicité et la facilité dans l'intervention nous semblaient dominer le débat. Les premiers cas observés nous avaient particulièrement enthousiasmés : deux enfants vigoureux et non affaiblis (nous verrons dans un instant toute l'importance de cette remarque), que M. Bonain avait intubés, avaient conservé leur tube, l'un vingt-quatre heures, l'autre quarante-huit heures, et avaient rapidement guéri après son ablation, sans retour d'accidents laryngés. D'autres faits étaient même venus s'ajouter, où la guérison avait été également obtenue, mais après une intubation un peu plus prolongée. Nous étions donc décidés sans parti-pris à adopter la nouvelle méthode, lorsque du 1er au 4 novembre, quatre décès d'intubés vinrent coup sur coup modifier nos idées. Les circonstances dans lesquelles se produisirent ces quatre décès méritent d'être rapportées, car elles indiquent par elles-mêmes les principaux inconvénients de l'intubation.

Dans le premier cas, il s'agit d'une fillette de trois ans, Adelina R...., qui, atteinte d'angine et de phénomènes de croup depuis un jour, fut amenée à l'hôpital le 28 octobre avec tirage sus et sous-sternal très accentué, face cyanosée, extrémités refroidies. La respiration était bruyante, la toux rauque et la voix éteinte. Les amygdales étaient grosses et

tapissées de fausses membranes épaisses et jaunâtres. Le pharynx était rouge sans exsudat. L'auscultation faisait noter une absence absolue de murmure vésiculaire dans les deux poumons. La culture donnait du bacille long pur.

Dès son entrée, à 11 heures du matin, l'enfant est intubée. Une quinte de toux immédiate amène le rejet de nombreuses mucosités; la respiration redevient calme et régulière; l'oreille appliquée sur le thorax perçoit le retour complet du développement vésiculaire.

Le lendemain et le surlendemain, notable amélioration; la température, qui était à 38°5, tombe à 37°. L'alimentation se fait facilement au moyen de un litre et demi de lait par jour.

Le 1er novembre, c'est-à-dire 72 heures après l'intubation, nous trouvons l'enfant assise et jouant sur son lit, et l'état général nous paraît si bon que nous décidons d'enlever le tube. Cette petite manœuvre se fait facilement au moyen du fil que nous avions laissé à demeure, et pendant 5 minutes environ après cette ablation, rien d'anormal ne se produit, quand tout à coup, nous voyons l'enfant pâlir, puis se cyanoser; en une minute le tirage devient extrême; la dyspnée fait bientôt place à de l'apnée. M. Bonain était là; il réintroduit immédiatement le tube, la respiration ne se rétablit pas; la respiration artificielle est pratiquée, mais l'air ne pénètre pas davantage; on enlève de nouveau le tube, et la trachéotomie est aussitôt faite. La canule mise en place ne donne issue à aucune fausse membrane, mais la respiration artificielle

donne cette fois de meilleurs résultats ; l'enfant revient à elle, les mouvements respiratoires se rétablissent petit à petit. Mais l'épreuve avait été trop violente ; un écoulement de sang assez abondant avait accompagné la trachéotomie, et avait affaibli d'autant la résistance de l'organisme. Le lendemain, à 4 heures de l'après-midi, la pauvre petite mourait.

A l'autopsie, on trouva les poumons très congestionnés, sans foyer broncho-pneumonique. Le larynx était encore tapissé de fausses membranes jaunâtres, mais diffluentes. La muqueuse trachéale était rouge ; un léger magma blanchâtre semblait indiquer qu'il devait y avoir là des fausses membranes au moment de la mort.

Comment expliquer la soudaineté de cette mort ? S'est-il agi d'une fausse membrane que le tube, par sa présence, tenait appliquée contre les parois de la trachée, qui est venue obstruer cette dernière au moment de la désintubation et qui a repris sa place sous l'influence de la canule ? Sommes-nous en présence d'un cas de spasme laryngé ? Nous ne pouvons le dire. Qu'il nous suffise de retenir la possibilité de l'une ou l'autre de ces deux hypothèses dans l'intubation.

Le deuxième cas appartient à un petit garçon de quatre ans et demi, Pierre B..., qui présentait, comme la précédente, des phénomènes d'angine en même temps que des accidents croupaux, le tout depuis trois jours, et déterminés par du bacille moyen avec association de streptocoques.

A son entrée, le 3 octobre, la respiration est pénible; le tirage sus et sous-sternal est accentué ; la voix et la toux sont rauques ; les ganglions cervicaux sont tuméfiés. Les amygdales sont légèrement hypertrophiées et recouvertes de placards blanchâtres. Le pharynx est rouge sans exsudat. Il n'y a rien aux poumons. La température est à 37°. On inocule et on applique des compresses chaudes sur la partie antérieure du cou. Mais le soir même, à 8 h. 1/2, les phénomènes de dyspnée s'accentuent tellement que l'on pratique l'intubation. La toux ramène immédiatement d'abondantes mucosités. La respiration se rétablit bientôt tranquille, mais la nuit suivante reste agitée.

Le lendemain matin, le tube paraît obstrué, on l'enlève et on constate que sa lumière est encombrée de mucosités. Après un nettoyage antiseptique, on le réintroduit. L'air revient librement dans les poumons, mais l'auscultation fait distinguer une respiration nettement soufflante aux deux bases. On isole de suite l'enfant et on pratique des enveloppements froids et humides autour du thorax. Malgré cela, l'état s'aggrave, et le 1er novembre, à une heure du matin, l'enfant meurt avec ascension de température, battement des ailes du nez, mouvements inspiratoires rapides, tous symptômes d'une broncho-pneumonie.

Les parents ayant mis opposition, nous n'avons pu faire l'autopsie. Il est très probable d'ailleurs que nous aurions retrouvé les foyers broncho-pneumoniques observés pendant la vie, accidents qui ont déterminé la mort.

Donc, conclusion à retenir, et que corrobore du reste l'observation suivante, et plusieurs autres faits notés dans la suite : l'intubation ne semble pas mettre à l'abri de la broncho-pneumonie plus que la trachéotomie. Nous serions même autorisés, devant les résultats que nous a donnés cette dernière, résultats que nous consignons au prochain chapitre, à admettre une fréquence presque plus grande de broncho-pneumonies dans le tubage.

Nous ne nous arrêterons pas sur le troisième décès, identique du reste au précédent. Une grande fille de 10 ans, malade d'angine et de croup à bacille long pur depuis quatre jours, nous est amenée le 31 octobre en état de dépression générale extrême avec extrémités refroidies ; le tirage est très fort, la voix rauque et la toux éteinte. La température est normale. On l'intube immédiatement. Le lendemain soir, une broncho-pneumonie se déclare, qui l'enlève le 2 novembre, à 10 heures du matin.

Le quatrième cas est plus intéressant ; il rappelle un peu le premier, mais avec cette différence qu'ici la mort par obstruction du tube est plus certaine ; voici son histoire :

Irénée Ch . . , garçon de dix ans et demi, est amené à l'hôpital le 2 novembre, parce que sa respiration est gênée depuis la veille. A son entrée, on constate, en effet, un très fort tirage sus et sous-sternal ; la voix et la toux sont éteintes. Sur les deux amygdales se trouvent de nombreuses et épaisses fausses membranes. Les cultures du sérum donnent du bacille moyen pur.

Le soir même on pratique le tubage, lequel est aussitôt

suivi du rejet, par le tube, d'une longue fausse membrane de 3 centimètres environ, d'aspect blanchâtre, non ramifiée. Son expulsion permet à l'air de rentrer plus librement dans les poumons, et l'auscultation fait constater leur fonctionnement à peu près normal.

Le lendemain matin, la respiration redevient pénible, et l'enfant se cyanose de nouveau. Le soir, un accès de dyspnée nous engage à enlever le tube ; nous constatons que sa lumière n'est pas obstruée, et après l'avoir lavé, nous le réintroduisons. Mais cette nouvelle intubation ne ramène pas le calme, et force nous est de pratiquer la trachéotomie. Par la canule s'échappe alors une quantité de fausses membranes ; l'air pénètre plus librement dans le poumon, mais des râles sous-crépitants sans souffle sont constatés aux deux bases. Douze heures après, l'enfant succombe avec de la dyspnée et de la température.

A l'autopsie, nous avons trouvé les deux poumons fortement congestionnés à leur base, sans pus. Le larynx et la trachée étaient tapissés d'un magma diffluent dans lequel on pouvait deviner d'anciennes fausses membranes.

Ainsi donc, voici un enfant chez qui nous constatons un troisième gros inconvénient du tubage, le passage moins facile de fausses membranes dans le tube que dans la trachée. Une de ces dernières avait dès l'abord passé, il est vrai, mais ce phénomène ne s'est malheureusement pas reproduit. Et la congestion pulmonaire n'a-t-elle pas été favorisée ici par cette lutte contre la dyspnée persistante qu'a eu à soutenir l'enfant, dyspnée qui aurait été évitée sans doute si, dès le début, on avait expulsé par la trachéotomie les fausses membranes trachéales?

Mais ce n'est pas le procès de l'intubation que je veux entreprendre ici, et si, dans les quatre cas

précédents, la trachéotomie d'emblée eût peut-être donné de meilleurs résultats, il n'en est pas moins vrai que dans plusieurs autres circonstances, le tube a évité heureusement l'opération sanglante.

De l'ensemble des guérisons ainsi obtenues, nous avons cru pouvoir nous donner pour l'avenir la règle de conduite suivante :

1° N'intuber que les enfants résistants, par conséquent vigoureux et non affaiblis par un tirage antérieur trop persistant ou par une succession trop précipitée d'accès de dyspnée. Ces conditions seules permettront à l'enfant de *pouvoir* et de *couloir* tousser pour rejeter ses fausses membranes par le tube lorsque celui-ci sera en place. Si telle n'est pas la situation, ne pas hésiter à préférer la trachéotomie. Celle-ci aura l'avantage de permettre d'emblée la respiration artificielle au cas où, du fait de l'intervention, la respiration, déjà très compromise, s'arrêterait entièrement. Elle permettra, de plus, l'évacuation plus facile des fausses membranes sous l'influence de quelques quintes de toux qui seraient trop faibles pour les expulser par le tube;

2° Lorsqu'on pratique une intubation ou une désintubation, avoir toujours à côté de soi, et tout prêts à servir, les instruments nécessaires pour la trachéotomie;

3° Ne jamais quitter un enfant intubé ou qui vient d'être désintubé ; des accidents rapidement mortels pouvant surgir tout à coup. C'est pourquoi laisser

plusieurs heures à côté de lui quelqu'un connaissant à fond la pratique de l'intubation et de la trachéotomie.

Je pense que c'est pour avoir méconnu, au moins dans les premiers temps, ces diverses précautions, que notre statistique des tubages n'est pas meilleure, et je croirais facilement que là est le secret des différences observées dans les diverses statistiques publiées jusqu'ici.

Il me paraît évident, entre autres choses, que des opérateurs, quelqu'habiles qu'ils soient, n'auraient jamais pu atteindre les basses statistiques 10 et 5 °/₀ de mortalité, comme celles qui ont été déclarées en Allemagne et en Amérique, s'ils ne s'étaient pas imposé de n'opérer que sur des croups peu avancés.

En résumé et sans nous arrêter aux questions de méthode, telles que le maintien à demeure ou non d'un fil de sûreté, si nous mettons en parallèle l'intubation et la trachéotomie dans la pratique, nous dirons que nous avons pu observer en faveur de la première, la simplicité de son manuel opératoire et la possibilité de remédier le plus souvent à l'asphyxie sans recourir à une opération sanglante, remarque qui n'est pas à dédaigner auprès de la clientèle de ville surtout. En faveur de la trachéotomie nous avons trouvé une facilité plus grande d'expulsion des fausses membranes trachéales, et cela est d'autant plus appréciable qu'avec la sérothérapie celles-ci ont très souvent tendance à se détacher en bloc ; la possibilité enfin dans les cas d'apnée de recourir à la respi-

ration artificielle, manœuvre qui ne peut être accomplie efficacement dans le tubage.

Contre l'intubation se dressent la soudaineté plus fréquente des accidents d'asphyxie observés par oblitération du tube, et la difficulté plus grande d'alimentation des enfants, celle-ci ne pouvant se faire qu'avec des liquides et dans le décubitus pour permettre aux boissons ingérées de suivre la paroi postérieure du pharynx.

Contre la trachéotomie s'élève le danger plus immédiat que fait courir à l'opéré le manuel opératoire plus compliqué et par conséquent plus sujet à des accidents ; son caractère même d'opération sanglante avec cicatrice persistante.

Quant aux complications pulmonaires, nous devons dire qu'elles ne nous ont pas paru en réalité plus fréquentes avec l'une qu'avec l'autre de ces interventions ; et cela n'est pas étonnant, étant donné que d'une part, dans l'intubation, il y a tendance nécessaire à ces accidents par suite de l'entrée forcée et incessante dans les voies respiratoires de liquides ingérés, malgré les précautions prises ; et que, d'autre part, dans la trachéotomie, la pratique des injections fréquentes d'huile mentholée dans la canule, préconisée par M. Roux, permet de filtrer en quelque sorte l'air inspiré, et de diminuer d'autant les chances d'infection.

Enfin, dernier argument : s'il est vrai que dans plusieurs cas, ainsi que l'indique M. Roux, il ne nous a pas été nécessaire de laisser en place le

tube plus de 48 heures, sur dix-huit intubations, nous avons dû réintuber plusieurs fois et maintenir le tube au total plus de cinq jours chez quatre enfants, plus de dix jours chez deux enfants, enfin vingt-sept jours en cinq semaines chez une petite fille de trois ans et demi.

A côté de cela, nous avons été vraiment frappés de la rapidité avec laquelle les canules trachéales pouvaient être enlevées dans la majorité des cas ; et plusieurs de nos opérés ont pu s'en passer moins de 48 heures après la trachéotomie.

Chapitre III

Résultats obtenus

Du 1er octobre au 30 novembre 1894, 302 enfants sont entrés au pavillon des douteux. Tous ont reçu une première injection de 20 centimètres cubes de sérum ; mais, après culture et examen microscopique, 53 d'entre eux ont été reconnus non diphtériques, et gardés au même pavillon jusqu'à leur complète guérison. Les passages au pavillon Bretonneau se réduisent donc au nombre de 249.

Sur ces 249 malades, 212 ont guéri, 37 sont morts.

La mortalité globale est donc de 14,85 %.

Si on oppose ce chiffre à celui de 52 % qu'accusait comme moyenne l'hôpital Trousseau pour les mêmes mois d'octobre et de novembre, pendant les cinq dernières années, si on le compare même à celui indiqué par M. Roux dans sa communication (24, 5 %) ; si enfin on le met à côté des principales statistiques fournies en Allemagne avec le sérum de Behring par MM. Schubert (18 %), Canon (20 %), Kossel (23 %), Körte (33 %), Hilbert (23,8 %), etc., on peut être satisfait du résultat obtenu.

Pourrait-on attribuer cette diminution si sensible à une bénignité plus grande de la diphtérie pendant ces derniers mois? Nous ne le pensons pas; si nous avons observé en effet des cas légers, nous en avons vu de très graves, et deux maîtres éminents qui avaient dirigé autrefois le service des diphtériques à Trousseau, et qui nous ont honorés de visites fréquentes au cours de notre séjour au Pavillon Bretonneau, n'ont pas remarqué que la proportion des cas légers y fût avec nous plus appréciable qu'auparavant. Nous pensons que cette différence est vraiment dûe à la nouvelle méthode, aidée d'une meilleure installation du service qui nous a permis toujours d'isoler non seulement les broncho-pneumonies, mais tous les enfants suspects de manifestations pulmonaires.

En tous cas nous n'avons cherché en rien à améliorer notre statistique par des éliminations qui auraient pu pourtant se justifier, et nos 37 décès représentent la mortalité *tout entière* des enfants *entrés* pour diphtérie à l'hôpital Trousseau pendant les mois d'octobre et de novembre 1894. C'est ainsi que figurent dans ce nombre 3 accidents de trachéotomie, 6 enfants amenés avec broncho-pneumonie et morts de 1 à 16 heures après leur entrée à l'hôpital; 1 enfant enfin atteint d'angine hypertoxique et mort 18 heures après son arrivée.

Très légitimement cependant, il semble qu'il serait juste de distraire ces 10 cas, pour lesquels la sérumthérapie ne pouvait avoir aucun effet, pas plus, d'ailleurs, que toute autre méthode de traitement. En

procédant ainsi, la mortalité se réduit à 11,29 %.

Les 249 diphtériques se répartissent en :

46 angines pures sans associations microbiennes et sans croup. Ces angines constituent la manifestation la plus bénigne de la diphtérie. Elles n'ont donné que 2 décès, soit une mortalité de 4,34 %.

45 angines associées de staphylocoques ou de streptocoques. Ici le sérum était forcément moins efficace et n'a donné de bons effets qu'à doses répétées. Malgré l'intervention énergique, 6 de ces 45 angines ont succombé, soit une mortalité de 13,33 %.

102 croups purs ont fourni 19 décès, mortalité 18,62 %.

56 croups associés ont donné 10 décès ; mortalité 17,85 %.

Il est assez remarquable que les croups associés aient donné une mortalité moindre que les simples. C'est le contraire qui, logiquement, devrait être observé, et il ne s'agit très probablement là que du hasard d'une série.

Si on additionne ensemble tout les croups, on obtient 158 cas de diphtérie laryngée.

Sur ces 158 enfants :

39 ont été trachéotomisés, 12 ont été intubés, 6 ont dû subir la trachéotomie après l'intubation. En tout, 57 interventions chirurgicales contre 101 cas guéris sans opération. La proportion des trachéotomies ou intubations se trouve donc réduite à 36,07 %. Cette très faible proportion est à peu près celle qu'avait indiquée M. Roux ; elle appuie ce que nous

avons déjà dit sur la nécessité, avec la sérothérapie, de ne pas se presser pour opérer.

Les 39 trachéotomies ont donné 14 morts, soit une mortalité de 35,89 °/₀. Avant l'emploi du sérum, la moyenne était de 80 °/₀.

Des 14 décès, 8 appartenaient à des croups simples, et 6 à des croups associés.

Les 18 intubations dans lesquelles sont compris les cas suivis de trachéotomie, ont fourni 7 morts, soit une mortalité de 38,88 °/₀, à peu de chose près celle de la trachéotomie.

Si l'on décompose les 18 intubés, on trouve que les 6 cas suivis de trachéotomie ont fourni 4 décès (mortalité de 66,66 °/₀), tandis que les 12 intubations simples n'ont donné que 3 morts (mortalité 25 °/₀).

Les 7 décès ont été dus, dans 5 cas, à des croups purs, et dans 2 cas seulement à des croups associés.

Enfin, pour terminer ces statistiques, nous devons noter que sur nos 249 enfants, 85 seulement ont présenté de l'albumine. 65 fois cette albuminurie n'a duré que de un à quatre jours, 14 fois elle s'est produite par intermittences existant un jour, disparaissant le lendemain pour reparaître quelquefois un peu plus tard, mais toujours d'une façon passagère. Dans 6 cas seulement elle a persisté plus de 5 jours, en revêtant chez 3 enfants les caractères d'une néphrite organisée.

Tels sont les résultats généraux obtenus ; opposés à ceux que donnaient les anciennes méthodes, ils affirment si haut la supériorité de la sérothérapie

qu'ils nous semblent en consacrer définitivement la valeur.

Ce ne sont d'ailleurs pas ces statistiques seules qui nous permettent ce jugement; nous avons assisté pendant deux mois aux effets journaliers du sérum antitoxique, et ces effets nous ont particulièrement frappé. Nous n'avons presque plus observé de ces figures pâles et plombées qui dénotaient autrefois la trop profonde intoxication ; les enfants jouaient volontiers sur leur lit, leur attitude était plus vive ; la durée de la maladie était diminuée ; l'appétit se relevait vite ; l'amaigrissement était peu prononcé ; l'ensemble de l'économie restait bon, en un mot, ou s'améliorait très vite si l'enfant n'était pas amené dans un état d'infection trop avancé.

Grâce à ces heureux éléments, les salles des petits malades avaient perdu leur aspect lugubre d'autrefois, et aux râles d'agonie qui, de tous côtés, venaient jadis frapper l'oreille du visiteur, avaient succédé l'animation et la gaieté.

Ce chapitre ne serait pas complet si nous ne reproduisions en terminant un cas de rechute de croup diphtérique après inoculations, le seul que nous ayons observé pendant nos deux mois :

Louise L..., âgée de 2 ans 1/2, entre le 8 octobre au Pavillon des Douteux pour des accidents laryngés ayant débuté la nuit précédente. La respiration est bruyante ;

la voix et la toux sont rauques : le tirage sus et sous-sternal est peu accentué. La gorge est rouge : les amygdales sont hypertrophiées et congestionnées, mais ne présentent aucun exsudat. Il y a des traces d'albumine. On pratique immédiatement une inoculation de 20 centimètres cubes. Le lendemain, l'examen microscopique de la culture donnant du bacille diphtérique court sans association, on porte l'enfant au Pavillon Bretonneau.

Le surlendemain, nouvelle injection de 10 centimètres cubes qui fait disparaître définitivement tous les phénomènes morbides. L'enfant sort complètement guérie le 14 octobre.

Le 9 novembre, l'enfant nous est ramenée avec les mêmes phénomènes que précédemment ; mais cette fois le tirage est beaucoup plus prononcé. Nouvelle culture qui donne le même bacille court non associé. Nouveau passage au Pavillon Bretonneau.

Malgré l'inoculation de 20 centimètres cubes pratiquée dès la rentrée de l'enfant, le tirage persiste à tel point et si longtemps que chacun des deux jours suivants nous nous voyons obligé de faire une nouvelle piqûre de 10 centimètres cubes. Enfin les phénomènes s'amendent ; une dernière inoculation de 5 centimètres cubes est pratiquée le 12 novembre ; et l'enfant, après avoir conservé plusieurs jours encore une toux légèrement rauque, sort de nouveau guerie le 22 novembre.

Ce cas nous a semblé suffisamment précis pour être rapporté ; il devra peut-être figurer dans le débat actuellement ouvert sur les propriétés préventives du sérum antitoxique.

CHAPITRE IV

Accidents immédiats et tardifs de la sérumthérapie

Cette méthode de traitement comporte-t-elle des inconvénients? Quelques-uns, et il est d'autant plus important de les signaler qu'avant peu le sérum, se trouvant dans toutes les mains, l'emploi qui en sera fait pourra provoquer des exagérations.

Localement, du fait des piqûres, les accidents sont nuls. Sur les six cents piqûres que nous avons pratiquées, nous n'avons observé qu'un seul abcès qui, d'ailleurs, a parfaitement guéri après l'incision. Il ne persiste d'ordinaire autour du point inoculé qu'une légère sensibilité d'une durée de vingt-quatre heures environ. L'asepsie rigoureuse de la peau et des instruments explique la rareté de ces accidents locaux chez des enfants dont certains ont reçu jusqu'à 120 centimètres cubes de sérum dans le cours de leur maladie.

Les accidents généraux, sans être très fréquents, nous ont cependant paru quelquefois assez intenses. Certains d'entre eux rapportés par d'autres observateurs ont même présenté un certain caractère de gravité. Mais il faut remarquer qu'aucun d'eux ne s'est

terminé fatalement, et c'est quelque chose déjà de n'avoir pas à redouter pour le sérum antidiphtérique les tristes souvenirs que d'autres innovations nous ont laissés.

Les accidents que nous avons observés doivent être sans nul doute mis sur le compte du sérum : jamais, en effet, on n'avait vu antérieurement, chez les diphtériques, une succession pareille d'éruptions et de phénomènes arthropatiques ou autres, et lorsque parfois ces faits se présentaient, ils ne revêtaient en aucun cas l'aspect des accidents actuels. Enfin, second et péremptoire argument, plusieurs de nos observations sont établies d'après des enfants que les recherches bactériologiques nous ont montrés ensuite ne pas avoir la diphtérie.

Classer ces accidents est chose presque impossible ; il faudrait pour cela passer en revue tous les rouages de l'organisme et examiner la façon dont chacun d'eux s'est trouvé influencé par le sérum. Nous préférons nous tenir à une simple description des faits, établie d'après leur fréquence.

Les accidents généraux de la sérumthérapie ont été précoces ou tardifs, persistants ou fugaces, accompagnés ou non de température. Leurs manifestations étaient très variées. Nos observations et celles qui nous ont été transmises d'autre part permettent de distinguer les suivantes :

1° *Manifestations cutanées.* Les plus fréquentes de toutes, elles ont été constituées suivant le cas par de l'urticaire, par de l'érythème scarlatiniforme, par de

l'érythème polymorphe, par du purpura. L'une ou plusieurs de ces manifestations se sont parfois associées ou succédé chez le même enfant.

M. Roux avait surtout insisté, dans sa communication, sur l'urticaire, et de fait c'est elle que nous avons observée le plus souvent. Elle est apparue à une époque variable, tantôt, rarement il est vrai, quelques heures après l'injection, tantôt deux ou trois jours, quelquefois même plus tardivement, dix jours et même quinze jours après. Cette urticaire était plus ou moins généralisée, se produisait par poussées successives le plus souvent et s'accompagnait d'un mouvement fébrile plus ou moins accentué. La température a pu même devenir très élevée et l'urticaire intense sous l'influence d'une quantité insignifiante de sérum. C'est ainsi que l'enfant d'un de nos maîtres, inoculé préventivement de 5 centimètres cubes de sérum, a présenté, cinq jours après l'injection, une urticaire généralisée avec une température de 40°. Les accidents ont d'ailleurs été passagers.

L'érythème polymorphe s'est montré en certains cas sans aucune manifestation générale : dans d'autres cas ses allures ont été beaucoup plus bruyantes, et les phénomènes généraux assez inquiétants. Tantôt il existait seul avec ses caractères classiques d'érythème papuleux en cocarde ou marginé, tantôt il alternait avec des poussées d'érythème scarlatiniforme ; tantôt même il se mélangeait d'urticaire. L'observation suivante mérite d'être rapportée à cause des phénomènes généraux intenses qui ont accompagné l'éruption.

Observation

(M. Moizard, médecin de l'hôpital Trousseau).

Une fillette de 9 ans est atteinte, le 10 octobre, d'une angine légère qu'un examen bactériologique démontra n'être liée qu'à des coccus, mais qui reçut le jour même une injection de 20 centimètres cubes de sérum. L'angine guérit en quelques jours, pendant lesquels l'enfant ne ressentit aucun malaise. Mais, au bout de huit jours, apparurent des placards érythémateux sur la face et le dos des mains, disparaissant, du reste, rapidement ; l'état général resta bon.

Le 24 octobre au soir, quatorze jours après l'injection, l'enfant est prise de douleurs dans l'articulation coxo-fémorale droite. Dans la nuit, fièvre intense (39°,5), agitation très marquée, subdélire, vomissements. Le 25 au matin, le corps est couvert d'érythème polymorphe : larges placards érythémateux sur la poitrine et le dos, éruption rubéoliforme sur le ventre, érythème papuleux au niveau des poignets et des cous-de-pied. La douleur de l'articulation de la hanche est assez vive pour rendre tout mouvement impossible. Température : 38° le matin, 38°5 le soir.

Le 26, même état, avec, en plus, des douleurs dans les épaules et dans la colonne cervicale.

Le 27, au matin, la situation semble s'améliorer, mais le soir, la température atteint 39°, l'enfant accuse du malaise général, elle a de l'anxiété, une dyspnée très intense, un pouls très fréquent, sans aucune manifestation pulmonaire. La situation était vraiment inquiétante. Pendant la nuit, qui est très agitée, poussée nouvelle et très intense d'érythème polymorphe sur la face et les membres ; en même temps, les douleurs s'accentuent

Le 29 octobre, l'amélioration paraît et augmente les jours suivants. L'éruption pâlit, les douleurs articulaires

s'atténuent. Le 30 octobre, les douleurs ont disparu, la fièvre est tombée : seule, la douleur cervicale persiste, pour ne cesser que vers le 5 novembre.

Ce ne fut que le 2 novembre, *après une durée de huit jours*, que les accidents disparurent complètement, laissant l'enfant pâle, amaigrie, dans un état de grande faiblesse qui ne la quitta qu'au bout d'un mois. Il faut ajouter que les urines qui ne continrent, à aucun moment, d'albumine, présentèrent pendant dix jours une phosphaturie très marquée.

L'érythème scarlatiniforme ne présente rien de bien particulier à signaler. Il faut néanmoins en connaître la possibilité pour ne pas s'exposer, surtout lorsqu'il s'accompagne d'une température brusque et élevée, à le prendre pour une véritable scarlatine.

Quant au purpura, nous n'en avons à Trousseau observé qu'un cas, chez un petit garçon atteint d'angine grave, avec association de streptocoques et de broncho-pneumonie. Le purpura se montra sous forme de larges placards sur l'abdomen, au niveau des points où avaient été pratiquées les injections. L'enfant finit par guérir.

On peut rapprocher ce cas de celui signalé par Mendel (d'Essen) dans le *Berliner Klinische*. Le purpura fut ici généralisé, mais prédomina cependant au niveau des points où les injections avaient été faites.

2° *Manifestations articulaires.* — Ces accidents sont bien moins fréquents que les précédents. Nous n'en avons observé qu'un nombre relativement restreint à

l'hôpital; et les cas signalés plus loin viennent surtout de la ville. Ces arthropathies ont coïncidé le plus souvent avec l'éruption; leur date d'apparition s'est montrée variable comme pour les érythèmes. Avec une douleur vive au niveau des articulations atteintes existait du gonflement et parfois de la rougeur; il y avait impotence fonctionnelle complète. La température était le plus souvent élevée. Au bout de quatre à cinq jours, terme moyen, les phénomènes s'amendaient et la guérison s'obtenait vite. Chose curieuse, et que nous n'avons pas cherché à expliquer : les manifestations articulaires ont semblé se montrer avec plus de fréquence chez les enfants déjà grands, de 10 à 15 ans. Nous ne ferons que mentionner les observations d'arthropathies déjà nombreuses apportées de part et d'autre, et celles publiées notamment dans la *Revue des Maladies de l'Enfance.*

A l'observation de M. Moizard, publiée plus haut à propos de l'érythème polymorphe, nous ajouterons les quatre faits suivants dans lesquels les manifestations articulaires se sont développées sous nos yeux :

Le 13 octobre, je fus envoyé par M. Moizard, auprès d'un enfant atteint de croup, dont la nature diphtérique avait été démontrée par les cultures. Je priai les parents de se procurer immédiatement du sérum et je pratiquai le soir même une injection de 20 centimètres cubes. Le surlendemain, 15 octobre, nouvelle injection de 10 centimètres cubes. Les accidents laryngés s'atténuèrent rapidement, et l'enfant était en convalescence lorsque le 26 octobre, treize

jours après la première injection, onze jours après la seconde, il présenta, sans aucun phénomène réactionnel, de l'érythème polymorphe accompagné de douleurs assez vives au niveau des genoux et des articulations coxo-fémorales. Il n'y avait ni tuméfaction ni rougeur. Les accidents furent du reste passagers et très peu intenses.

Chez une autre enfant, que nous observâmes presque en même temps, qui avait été traitée par nous antérieurement pour une angine diphtérique et avait reçu également deux injections, les phénomènes articulaires furent beaucoup plus intenses. Il y eut, au niveau de l'articulation tibio-tarsienne droite, non seulement de la douleur, mais une tuméfaction et une rougeur de la peau très marquée. Les accidents furent passagers. Ils avaient été précédés, avant la rentrée de l'enfant à l'hôpital, d'un érythème polymorphe peu intense. La petite malade présenta, elle aussi, de la phosphaturie pendant six jours.

Le troisième fait observé par nous fut très léger ; il se produisit chez une fillette atteinte de croup à streptocoques, non diphtérique par conséquent. Cette enfant, inoculée le 2 novembre, et une fois seulement, présenta, le 12 novembre, un érythème polymorphe avec arthropathies au niveau des poignets. A ce moment, la température dépassa 39°, resta élevée pendant deux jours, et tomba ensuite. Les accidents paraissaient terminés et nous ne constations plus chez elle que l'anémie qui nous a frappés dans tous ces cas, lorsque, le 19 novembre, les douleurs repa-

rurent aux poignets et au niveau des articulations temporo-maxillaires. Elles furent passagères.

Enfin la quatrième observation recueillie par M. Netter, externe du service, concerne une fillette de 7 ans 1/2, traitée par nous au pavillon Bretonneau.

Madeleine N..., malade depuis la veille, entre le 14 octobre pour une angine dont l'examen microscopique démontra le lendemain le caractère diphtérique (bacilles longs, purs). A son arrivée, les amygdales sont grosses, peu congestionnées, et recouvertes de placards blancs disséminés. Une injection de 20 centimètres cubes de sérum est pratiquée immédiatement.

Le lendemain, les courbes du pouls et de la température, élevées la veille, s'abaissent parallèlement, et l'enfant sort guérie le 21 octobre, sans avoir reçu de nouvelle inoculation, et sans avoir présenté à aucun moment de l'albuminurie.

Le 23 octobre, deux jours après sa sortie, elle est couverte de larges plaques rouges depuis le ventre jusqu'aux pieds. Rien au reste du corps.

Le 25 octobre, l'enfant se plaint de douleurs dans les jambes et les bras et de violentes douleurs d'oreilles. La miction est difficile.

Le 29 octobre, les parents la ramènent à l'hôpital. La dépression est considérable, la langue est saburrale. Rien à la gorge. Anorexie complète.

L'enfant souffre beaucoup de toutes les grosses articulations de ses membres supérieurs et de ses membres inférieurs. Les articulations temporo-maxillaires sont également très douloureuses. Il y a de l'œdème au cou de pied à droite. La température est à 39°. On donne de l'antipyrine et on fait des badigeonnages de teinture d'iode.

Le 30 octobre, l'œdème du cou de pied droit a disparu ; il y a un peu de rougeur autour des genoux et des poignets. Température 38°.

Le 31 octobre, les douleurs articulaires sont bien moins vives ; l'état général s'améliore.

Le 14 novembre, l'enfant guérie depuis le 4 et maintenue dix jours en convalescence, quitte l'hôpital.

Ces quatre observations m'ont semblé devoir être reproduites, car, tout en démontrant d'une façon irréfutable l'action du sérum dans la genèse de ces arthropathies, elles prouvent que les accidents ainsi provoqués n'ont pas présenté de réelle gravité, bien que les manifestations aient été violentes chez deux au moins d'entre elles.

3° *Manifestation d'intoxication générale.* — Nous ne pouvons dénommer autrement les accidents qui sont survenus dans de très rares cas et qui se sont traduits par les phénomènes les plus variés chez le même individu, semblant, par exemple, frapper tantôt les reins et provoquant de l'anurie, tantôt les intestins et déterminant une diarrhée rebelle et fétide, tantôt les méninges, et s'accompagnant de troubles nerveux pseudo-méningitiques. L'un des plus beaux exemples de ces manifestations bizarres nous est fourni par la fillette d'un de nos maîtres. M. Thibierge, médecin des hôpitaux, qui a soigné l'enfant, a bien voulu rédiger pour nous cette intéressante observation :

M. B..., âgée de 4 ans. Est prise de fièvre le 21 octobre 1894, à 5 heures du soir, sans malaise antérieur apparent ; sa mère remarque sur l'amygdale droite une petite tache blanche.

A 9 heures du soir, je vois l'enfant et je constate sur l'amygdale droite une tache blanche, à peine saillante, large comme une petite lentille, à bords un peu irréguliers et légèrement réticulés. Légère adénopathie sous-

maxillaire à droite. — Le diagnostic reste en suspens (Irrigations à l'eau boriquée).

Le 22 octobre, à 8 heures du matin, la tache de l'amygdale droite s'est un peu étendue en conservant le même aspect ; sur l'amygdale gauche, on voit une tache semblable à celle de droite. Rien sur la luette ni sur le voile du palais. Adénopathies sous-maxillaires bilatérales peu prononcées.

A 10 heures 1/2, ensemencement des fausses membranes par M. Pochon, interne des hôpitaux.

A 2 heures de l'après-midi, injection de 20 cent. cubes de sérum de Roux. On continue les irrigations à l'eau boriquée, à l'exclusion de tout autre traitement local.

A 9 heures du soir, nouvelle injection de 10 centimètres cubes de sérum.

23 octobre. La nuit a été calme. Les fausses membranes qui tombent à chaque irrigation se reproduisent, mais moins étendues.

L'appétit est nul.

A 2 heures du soir, troisième injection de sérum (5 cent. cubes).

24 octobre. Les fausses membranes sont moins étendues, les ganglions sont moins tuméfiés. Quelques plaques d'urticaire autour de chacune des piqûres. Langue blanche, très chargée, haleine fétide, appétit nul ; l'enfant prend très difficilement quelques gorgées de lait.

25 octobre. — Les fausses membranes continuent de tomber à chaque lavage. En raison de l'état saburral, on donne 15 grammes d'huile de ricin, qui provoquent l'expulsion de gardes-robes très fétides.

Après l'irrigation de 4 heures du soir, on ne voit plus traces de fausses membranes dans la gorge. On est obligé de cesser les irrigations que l'enfant supporte mal et qui, par les efforts et les luttes auxquels elle se livre, la fatiguent visiblement.

A 7 heures du soir, 4e injection de sérum (5 cent. cubes).

26 octobre. — La gorge reste rouge, sans fausses membranes ; les ganglions disparaissent ; l'urticaire augmente et tend à se généraliser. L'appétit est nul.

27 octobre. — Même état local. L'urticaire augmente sans que l'enfant en souffre ; elle affecte le type érythémateux. Appétit toujours nul.

28 octobre. — L'appétit est nul. Un peu de toux, quoiqu'il n'y ait aucun râle dans la poitrine. Le matin, on remarque que les ganglions sous-maxillaires commencent à se tuméfier de nouveau. On reprend les irrigations à l'eau boriquée, quoiqu'il n'y ait pas traces de fausses membranes dans la gorge.

A 6 heures du soir, on constate sur l'amygdale gauche une fausse membrane de la dimension d'une grosse tête d'épingle.

A 9 heures du soir, injection de sérum (15 cent. cubes) et ensemencement des fausses membranes.

29 octobre. — Les ganglions sous-maxillaires sont plus volumineux. Outre les fausses membranes constatées hier à gauche, on en voit d'autres à droite. Chaque irrigation détache des fausses membranes qui se reproduisent très rapidement. L'urticaire, presque généralisée, commence à faire souffrir l'enfant, le prurit est calmé assez bien par la pâte de zinc mentholée à 1 °/₀. Appétit nul. L'urine, qui a été examinée chaque fois, renferme pour la première fois une petite quantité d'albumine.

30 octobre. — Les ganglions continuent à augmenter de volume ; on en trouve même de volumineux à la partie postérieure du cou et le long du sterno-mastoïdien. L'urticaire est intense et généralisée. L'albuminurie continue. L'appétit est nul, la langue fortement chargée. Dans la journée un vomissement.

31 octobre — L'urticaire est toujours intense. L'albuminurie persiste. L'état de la gorge est stationnaire ; on ne trouve pas de fausses-membranes dans le nez, à un examen com-

plet et minutieux (Dr Lubet-Barbon). Inappétence. L'enfant vomit 3 ou 4 heures après chaque ingestion d'aliments et après chaque lavage.

1er novembre. — L'urticaire est en voie de décroissance. L'enfant vomit, soit spontanément, soit sous l'influence des irrigations, tout ce qu'on parvient à lui faire ingérer. L'albuminurie persiste.

A 4 heures de l'après-midi, on constate la disparition des fausses-membranes du pharynx.

2 novembre. — L'urticaire diminue très rapidement. L'albuminurie persiste. Dans la matinée l'enfant vomit encore. On supprime toute nourriture et on soutient ses forces, qui diminuent, au moyen de boissons glacées, de champagne et de sorbets.

3 novembre. — L'urticaire a disparu. Les vomissements ne se sont pas reproduits. La langue est toujours blanche et montre des zônes de desquamation arrondies (glossite exfoliatrice marginée) dont l'enfant n'avait jamais auparavant présenté de traces.

On lui donne des boissons glacées, qu'elle prend sans goût.

4 novembre. — Même état. On tente de faire prendre un peu de lait, qui est conservé.

5 novembre. — Les vomissements reparaissent, on revient aux boissons glacées et au champagne exclusivement.

L'urine est très rare. Les garde-robes sont fétides. L'enfant est pâle et affaissée. Dans l'après-midi, l'enfant se plaint de douleurs dans l'épaule et dans le poignet droits, quoique ces articulations soient libres, et de douleurs dans les mollets. On voit se développer sur les genoux, les fesses et la paroi abdominale, des taches rouges, semblables à celles des érythèmes infectieux consécutifs aux angines à streptocoque. Nombreux ganglions tuméfiés sur les côtés et sur la partie postérieure du cou.

A 10 heures du soir, je vois l'enfant avec le Dr Hutinel, l'éruption se diffuse et prend nettement le caractère urticarien.

Le Dr Hutinel conseille les inhalations d'oxygène, les grands lavages de l'intestin, et, au besoin, les injections de sérum artificiel et les bains tièdes si la température s'élève. Dans la nuit, poussée intense d'urticaire et agitation.

6 novembre. — L'urine est très rare, toujours albumineuse, et précipite abondamment des sels (phosphates) par le refroidissement, cela depuis plusieurs jours.

L'enfant est faible. Il n'y a pas de vomissements.

Le soir, la température monte à 39°7. On donne un bain à 30° dont on abaisse la température à 25°, et on fait une injection de 20 cent. cubes de sérum artificiel.

L'urticaire diminue. La nuit est agitée.

7 novembre. — L'enfant est très affaiblie, la température reste élevée, le pouls est faible, le visage un peu effilé, la langue commence à se dessécher. Cet état de collapsus s'accentue dans la journée et cause les plus vives inquiétudes. L'anurie est absolue pendant la journée. L'enfant ne veut absolument prendre aucun aliment ni aucun liquide.

On lutte contre l'affaiblissement par les injections de sérum artificiel (100 grammes en trois fois), et on donne dans la journée deux bains à 25°, abaissés progressivement à 24° ; après le premier bain (deux heures de l'après-midi), l'enfant devient très pâle, ses extrémités se refroidissent et elle reste, pendant quelques minutes, inerte.

Le deuxième bain (six heures du soir) est suivi d'une réaction régulière. On fait une injection sous-cutanée de caféine et on introduit, par la sonde, dans l'estomac, 150 grammes d'eau de Vals.

A 8 heures du soir, l'enfant rend pour la première fois une petite quantité d'urine.

La température restant toujours élevée, on donne, à onze heures du soir, un troisième bain à 27° ; la nuit est assez calme, l'enfant boit environ 180 grammes d'eau. L'urine est toujours albumineuse.

8 novembre. — L'enfant est beaucoup moins faible, le facies est meilleur.

La température dépassant encore 39°, on donne un dernier bain dans l'après-midi. On continue à introduire par la sonde nasale de l'eau de Vals (150 grammes) et dans la journée, en deux fois, 215 grammes d'eau et 85 grammes de lait. On fait une injection sous-cutanée de caféine.

Dans la soirée, une selle diarrhéique.

9 novembre. — Les forces de l'enfant se relèvent notablement ; le facies est bon, la gaieté est revenue.

En 24 heures, l'enfant a émis 300 grammes d'urine légèrement albumineuse et fortement chargée de sels.

On introduit encore par la sonde 90 grammes d'eau et 70 grammes de lait. L'enfant prend naturellement 450 grammes de liquide, dont 220 grammes de lait.

10 novembre. — L'enfant a rendu 390 grammes d'urine. Elle prend des sorbets et un peu de lait. Le facies est bon, mais encore très pâle. La gorge ne présente plus de fausses membranes.

11 novembre. — L'enfant reprend des forces ; elle boit des sorbets, un peu de lait ; l'urine est rare (80 grammes seulement en 24 heures).

12 novembre. — On constate de nouveau sur l'amygdale droite une tache blanche. Urine : 125 grammes en 24 heures.

A partir de ce moment, l'état général de l'enfant s'améliore, l'appétit revient lentement, la quantité d'urine reste longtemps faible. Pendant près d'un mois, on trouve presque à chaque examen des taches sur l'une ou l'autre amygdale, taches blanches, se détachant facilement, ne s'accompagnant pas d'adénopathies sous-maxillaires.

Pendant tout le cours de cette maladie, l'enfant n'a pas eu trace de paralysie diphtérique.

Au commencement de décembre, l'enfant est emmenée à Cannes, où ses forces reviennent rapidement et où elle engraisse pendant les premiers jours de son séjour ; mais bientôt elle cesse d'engraisser. A son retour à Paris, le 8 janvier, elle a toute sa vivacité, son appétit est bon, ses

digestions régulières, mais elle est sensiblement plus maigre et son teint plus pâle qu'avant sa maladie, quoiqu'elle ait vécu à l'air pendant son séjour à Cannes.

Analyse des urines du 11 janvier 1895

Volume : 180 centim. cubes. Dépôt abondant d'urates.
Urée : 25 grammes par litre (4 gr. 50 par 24 heures).
Acide urique : 0 gr. 65 par litre (0 gr. 117 par 24 heures).
Chlore : 8 gr. 34 par litre (1 gr. 50 par 24 heures).
Chlorure de sodium : 13 gr. 74 par litre (2 gr. 47 par 24 heures).
Acide phosphorique : 3 gr. 384 par litre (0 gr. 609 par 24 heures).

M. Thibierge fait suivre cette observation des réflexions suivantes :

« Cette longue observation peut se résumer ainsi : » angine diphtérique bénigne avec association de » staphylocoques, traitée par les injections de sérum » (50 cent. cubes), qui provoquent une urticaire » locale au quatrième jour, plus étendue le sixième » jour. Rechute de l'angine au huitième jour, traitée » de nouveau par une injection de sérum (15 cent. » cubes) ; l'urticaire diminue le douzième jour pour » disparaître le quatorzième, mais au moment où » elle diminue, apparaissent des vomissements qui » entravent l'alimentation. Le seizième jour (huitième » après la dernière injection), nouvelle poussée d'ur- » ticaire, accompagnée de vomissements, de douleurs » articulaires et musculaires, et d'adénopathies mul-

» tiples avec oligurie. Le dix-huitième jour, anurie,
» collapsus qui ne cède qu'à une médication éner-
» gique. Puis, pendant plusieurs semaines, persistance
» de fausses membranes, constituant la diphtérie
» prolongée des auteurs, mais ne renfermant plus le
» bacille diphtérique.

» Les accidents graves qui ont atteint leur sum-
» mum le dix-huitième jour ne peuvent être mis sur
» le compte de la diphtérie dont les lésions locales
» ont été aussi atténuées que possible. Il n'y a aucun
» doute qu'ils ont été provoqués par le sérum ; cette
» opinion, partagée par tous les médecins qui ont
» observé la petite malade, en particulier par le
» Dr Hutinel, qui a assisté au début de ces acci-
» dents si graves, me paraît la seule interprétation à
» leur donner.

» Il y a lieu de remarquer que, dans le cours et
» à la suite de ces accidents si graves, auxquels
» l'enfant a failli succomber, il ne s'est pas produit
» le symptôme le plus caractéristique de l'intoxi-
» cation diphtérique : la paralysie. »

Si la sérothérapie est susceptible de s'accompagner de complications, contribue-t-elle par contre à diminuer la fréquence des accidents dus à la diphtérie ? Doit-on voir aussi fréquemment qu'autrefois, pour ne citer que les principaux, les broncho-pneumonies, les néphrites, les accidents cardiaques et les paralysies ?

Nous avons déjà dit que nos cas de broncho-pneumonie avaient été relativement rares. Nous avons attribué en grande partie cet heureux résultat à la

bonne organisation du service et à la possibilité d'isoler les complications pulmonaires dès leur apparition ; il est bien évident que le sérum a eu, lui aussi, son action, directe en provoquant des guérisons plus rapides et en diminuant d'autant les chances d'infection secondaire, indirecte en mettant peut-être l'organisme en état de meilleure résistance.

Nous avons également traité la question des néphrites ; nous avons vu que dans 6 cas seulement l'albuminurie avait été assez persistante pour faire craindre la lésion rénale. Je ne crois pas que cette statistique diffère sensiblement de ce qui a été observé autrefois.

Quant aux accidents cardiaques proprement dits, ils n'ont provoqué que 5 décès, et encore, dans 3 cas, les enfants avaient-ils été amenés profondément intoxiqués après 4, 5 et 8 jours de maladie ; il est évident que chez ces trois malades, le sérum ne pouvait plus exercer d'action utile.

Les paralysies précoces n'ont été observées par nous que deux fois au cours du traitement ; dans un cas, le voile du palais seul était pris, et la guérison s'obtint rapidement ; dans un autre cas, chez un enfant qui était malade depuis douze jours lorsqu'on l'amena à l'hôpital, et qui arriva avec des phénomènes d'angine grave et de croup, la guérison semblait s'être faite complète en huit jours avec trois injections, lorsque des paralysies successives envahirent rapidement le voile du palais, les mem-

bres inférieurs, les yeux, et finalement provoquèrent la mort en trois jours.

On pourrait rapprocher de ce fait l'observation d'une enfant de 7 ans, fille d'un de nos confrères. Cette petite malade présenta, dix jours après une inoculation de 20 cent. cubes de sérum pour angine à fausse membrane, une paralysie des membres inférieurs avec déviation légère de la face et strabisme convergent. Ces accidents s'accompagnèrent d'ailleurs de phénomènes nerveux (mouvements convulsifs, agitation, délire), qui, pendant une journée au moins, inquiétèrent vivement l'entourage. Mais tout cela fut assez fugace et disparut rapidement, sauf cependant une certaine parésie des jambes qui persista longtemps.

Les paralysies diphtériques sont ordinairement des accidents tardifs de la maladie; il n'est donc pas étonnant que la plupart d'entre elles nous aient échappé. L'enquête à laquelle nous nous sommes livré nous montrera plus loin que plusieurs des enfants sortis guéris ont été atteints chez eux, quelques jours après avoir quitté l'hôpital. Notre collègue et excellent ami Griner a bien voulu nous fournir l'observation suivante d'un enfant qu'il a soigné à l'hôpital Trousseau pour des accidents pareils survenus près d'un mois après le traitement.

R..., Jean, âgé de 3 ans, est soigné au Pavillon Bretonneau du 3 au 11 novembre 1894 pour une angine diphtérique à nombreux bacilles longs ; il ne reçoit que deux injections de sérum, une de 20 centimètres cubes le premier jour et

une de 10 centimètres cubes le second jour. La guérison paraît complète à la sortie de l'hôpital.

Quelques jours après, un peu de nasonnement avec retour des aliments par le nez.

Le 10 décembre, l'enfant se plaint de douleurs vagues dans la jambe droite ; ses membres inférieurs ne le soutiennent plus quand on le met debout. Bientôt apparaît un peu de strabisme. Sa mère le ramène à l'hôpital le 19 décembre.

On constate alors les phénomènes suivants : l'enfant nasonne, mais les aliments ne reviennent pas par le nez. Il n'y a pas de vomissements.

Le voile du palais et la luette se déforment et tombent sur la base de la langue ; la sensibilité pharyngée est diminuée ; les amygdales sont normales. Il y a du strabisme convergent.

Les membres supérieurs sont légèrement parésiés ; les membres inférieurs sont paralysés ; l'enfant ne peut se tenir debout et le réflexe rotulien est aboli. On ne distingue aucun trouble paralytique du côté de l'appareil respiratoire ni du côté du cœur : le pouls est régulier et bien frappé ; les urines ne contiennent pas d'albumine.

Du mucus pris derrière le pilier postérieur du pharynx est ensemencé sur sérum ; les cultures restent négatives au point de vue diphtérique.

On met l'enfant à la teinture de noix vomique et aux frictions au baume de Fioraventi.

Le 3 janvier, le mieux est sensible : le nasonnement a disparu ; les membres supérieurs ont repris leur vigueur, et l'enfant commence à se tenir debout.

La sérothérapie diminue donc peut-être les complications diphtériques ; elle ne les supprime pas. Il nous reste, pour terminer, à montrer dans quelle proportion approximative nous avons observé chez nos 249 enfants, la production des accidents du sérum et celle des accidents survenus du fait de la diphtérie.

Pour dresser cette statistique, il ne suffisait pas

de compter les cas observés sous nos yeux pendant le traitement, lequel était ordinairement de très courte durée ; il fallait aussi suivre quelques-uns au moins de ces enfants, et voir au bout d'un certain temps ce qu'ils étaient devenus.

Au commencement de ce mois de janvier 1895, nous avons donc envoyé aux parents des 70 premiers enfants qui avaient été traités par nous du 1er au 23 octobre de l'année dernière, le questionnaire suivant avec prière de le remplir et de nous le retourner. Nous avons eu la satisfaction de recevoir 57 lettres de réponse. C'est là un résultat appréciable, qui dénote l'intérêt populaire porté à la nouvelle méthode.

Notre circulaire contenait les questions suivantes :

Depuis sa sortie de l'Hôpital, votre enfant :

1° *A-t-il présenté des rougeurs sur le corps ?* Quand ont apparu ces rougeurs ? Quel aspect avaient-elles ? Etaient-elles accompagnées de fièvre ? Combien de temps ont-elles duré ?

2° *A-t-il souffert à un moment donné, au niveau de l'une ou de plusieurs de ses articulations ?* (Epaule, coude, genou, etc.)

Y a-t-il eu en même temps de la fièvre et du gonflement autour des articulations malades ? Quan dont apparu ces douleurs ? Combien de temps ont-elles duré ?

3° *A-t-il été paralysé des bras et des jambes ?* Quand ont apparu ces paralysies ? Combien de temps ont-elles duré? Sont-elles complètement guéries aujourd'hui ?

4° *A-t-il à un moment donné parlé du nez ? Les liquides qu'il avalait revenaient-ils par le nez ?* Quand ont débuté ces phénomènes ? Combien de temps ont-ils duré ? Sont-ils aujourd'hui complètement terminés ?

5° *Y a-t-il eu des écoulements d'oreilles ?*

6° *Avez-vous enfin remarqué quelque chose d'extraordinaire dans la santé de votre enfant depuis qu'il a eu la diphtérie ?*

Nous réunissons ensemble pour la meilleure compréhension des choses, les cas observés par nous à l'hôpital et ceux que nous fournissent les réponses au questionnaire ci-dessus. Nous avons ainsi les résultats suivants :

1° Les Éruptions. — *A l'hôpital*, sur nos 249 petits malades, nous avons observé 33 cas d'éruption (14 urticaires, 9 érythèmes polymorphes, 9 érythèmes scarlatiniformes, 1 purpura). — Moyenne, 13,25 °/₀.

Au questionnaire figurent, pour 57 malades, 28 éruptions, soit une proportion de 49,12 °/₀, semblant comprendre, d'après les descriptions peu médicales des parents, 19 urticaires, 5 érythèmes polymorphes, 3 érythèmes scarlatiniformes et 1 cas de purpura. Seize fois il y a eu de la fièvre ; deux fois la température est même montée à 41 . — Ces éruptions ont débuté presque toutes dans les trois ou quatre jours qui ont suivi la sortie de l'hôpital. Leur durée a été de quatre jours à un mois, soit un terme moyen de 15 jours ; dans deux circonstances, les éruptions ont récidivé quelques jours après une première apparition.

2° Les complications articulaires n'ont été observées par nous que quatre fois *à l'hôpital*; deux de ces observations ont été d'ailleurs rapportées plus haut en détail.

Au questionnaire, nous trouvons 17 fois des douleurs du côté des articulations, ce qui donne une proportion de 29,82 /₀. Dans huit cas, toutes les grosses articulations paraissent avoir été envahies; par contre, les douleurs semblent s'être localisées trois fois à l'articulation de l'épaule, deux fois à celle du coude, trois fois au genou, une fois au cou de pied.

Chez sept enfants, les articulations ont été envahies dès le lendemain de la sortie de l'hôpital; chez un autre enfant, deux jours après; chez 3 autres, trois et quatre jours après; enfin, chez les six derniers, entre un mois et un mois et demi après leur diphtérie. Presque toutes ces arthralgies se sont accompagnées de fièvre et de gonflement.

3° Les paralysies diphtériques. — Nous n'avons observé à l'*hôpital Trousseau* que les 2 cas de paralysie précoce cités déjà; un d'eux se termina par la mort.

Les cas de paralysies tardives, toujours les plus fréquentes d'ailleurs, se trouvent notés plus souvent *sur le questionnaire*. Les jambes ont refusé tout service à 4 enfants seulement; 2 fois, quelques jours après la sortie de l'hôpital; une fois, trois semaines après; une dernière fois enfin, un mois après. Ces phénomènes ont duré huit jours pour le premier enfant,

quinze jours pour le second, un mois pour les deux derniers.

Les paralysies du voile du palais ont frappé 17 enfants, se traduisant dans 6 cas par un peu de nasonnement seul, et allant dans les onze autres cas jusqu'au retour des aliments par le nez. Les dates d'apparition sont variables : plusieurs paralysies se sont montrées dès la sortie de l'hôpital; dans quelques cas, trois semaines et un mois après. Leur durée a été de quinze jours dans cinq cas, de trois semaines dans deux autres cas; enfin sept enfants présentent encore actuellement ces phénomènes plus ou moins accentués. Trois réponses ne font pas mention de cette durée.

4° Les réponses les plus bizarres ont été faites à la dernière question de notre circulaire. Nous mentionnerons seulement les suivantes qui peuvent présenter un certain rapport avec la diphtérie ou son traitement. Cinq parents nous signalent que leurs enfants qui, jusque-là, ne toussaient pas, ont une toux persistante depuis leur diphtérie; l'un d'eux nous dit même que son fils vient d'avoir une pneumonie; un autre nous déclare que son enfant est atteint de broncho-pneumonie tuberculeuse reconnue par un médecin (?).

Deux enfants auraient les ganglions cervicaux particulièrement tuméfiés depuis leur diphtérie. Trois autres présenteraient ou auraient présenté des trou-

bles visuels. Deux enfin ont été atteints d'incontinence d'urine actuellement guérie.

L'enquête à laquelle nous nous sommes livré nous permet à peine de conclure sur quelques-uns des accidents *tardifs* dus à la sérothérapie ou non évités par elle. D'autres accidents, *éloignés* ceux-là, pourront-ils dans la suite se montrer du fait de la nouvelle méthode ? Tout fait espérer que non ; mais la sérothérapie, merveilleuse dans ses effets immédiats sur la diphtérie, est encore trop jeune pour nous permettre dès maintenant de juger de ses effets à longue échéance. L'avenir seul parlera.

CONCLUSIONS

1° Les origines de la sérothérapie découlent des expériences françaises d'hématothérapie, tentées par Ch. Richet en 1888, renouvelées plus tard par M. Behring et ses collaborateurs ;

2° L'idée première du traitement de la diphtérie par le sérum d'animaux immunisés revient à Behring. M Roux, en indiquant le cheval comme animal producteur du sérum, et en traçant de façon magistrale les règles de la nouvelle médication, se place sur le même rang que le médecin allemand ;

3° Le sérum antidiphtérique préparé sur les indications de M. Roux, à l'Institut Pasteur, est d'abord appliqué à l'hôpital des Enfants-Malades où la mortalité s'abaisse à 25 o/o ; en octobre et novembre 1894, nous l'employons, M. Moizard et moi, à l'hôpital Trousseau; nous observons rigoureusement les indications établies par M. Roux ; la moyenne des décès tombe alors à 14,85 o/o ;

4° La nouvelle méthode simplifie la thérapeutique de la diphtérie, provoque des guérisons plus rapides,

diminue la gravité des trachéotomies, soutient ou relève surtout l'état général.

Elle est passible de certains accidents, tels qu'éruptions et arthropathies à allures quelquefois tapageuses, mais qui se guérisent facilement sans paraître laisser de traces.

Les complications diphtériques, telles que paralysies et néphrites, semblent moins fréquentes qu'autrefois. Les cas d'albuminurie ne sont pas, en tout cas, plus souvent observés avec ce traitement qu'avec les anciens modes thérapeutiques.

5° La valeur immédiate de la sérothérapie est donc incontestable ; la nature et la durée de son pouvoir préventif ne sont pas encore suffisamment connus. Des observations ultérieures pourront seules nous indiquer si son action s'exerce à longue échéance sur l'organisme.

BIBLIOGRAPHIE

Ch. Richet et J. Héricourt. — De la transfusion péritonéale et de l'immunité qu'elle confère (*Semaine médicale*, 1888, p. 427).

A. Lépine. — Sérothérapie de la phtisie (*Semaine médicale*, 1891, p. 21).

Ogata. — Sa lettre (*Deutsche med. Wochensch.*, 1891, p. 565).

Behring. — Zur Immunitatsfrage (*Deutsche med. Wochensch.*, 1891, n° 19, p. 655).

Fraenkel. — (*Berl. Klin. Wochensch.*, 1890, n° 49.)

Behring et Kitasato. — *Deutsche med. Wochensch.*, 1890, n° 49, p. 1113).

Behring. — Die Blutserumtherapie bei Diphtherie und Tetanus. (*Zeitsch. f. Hyg. u. Infectionskr.*, 1892, XII, 1).

Aronson — Zur Antitoxinbehandlung der Diphterie. (*Berl. Klin. Wochensch.*, 1894, n° 45, p. 1027).

Behring, Boer et Kossel. — Zur Behandlung diphtheriekranker Menschen mit Diphtheriehenilserum (*Deutsche med. Wochensch.* 1893, n° 17, p. 389).

Roux, Martin et Chaillou. — Contribution à l'étude de la sérumthérapie dans la Diphtérie (Communication au Congrès de Buda-Pesth, 1er septembre 1894).

Kossel. — Ueber Blutserumtherapie bei Diphtherie (*Deutsche. med. Wochensch.*, 1894, n° 43, p. 823).

Moizard et Perregaux. — 231 cas de Diphtérie traités par le sérum antitoxique (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 7 déc. 1894).

L. Martin. — Diagnostic bactériologique de la diphtérie et traitement de cette maladie par le sérum antitoxique. (Conférences faites à l'Institut Pasteur les 7 et 14 octobre 1894. *Bulletin médical*, 17 octobre 1894).

Katz- — Zur Antitoxinbehandlung der Diphtherie. (*Berl. Klin. Wochensch.*, 1894, n° 29, p. 670).

Oppenheimer. — (*Münch. med. Wochensch.*, 1894, n° 43, p. 851).

Seitz. — (*Münch. med. Wochensch.*, 1894, n° 45, p. 887).

Beumer. — (*Münch. med. Wochensch*, n° 48, p. 958).

Schueler. — *Allg. med. Centr. Ztg.*, 1894, n° 88, p. 1046).

Hager. — *Centrbl. f. inn. med.* 1894, n° 48, p. 1128).

Hilbert. — (*Berl. Klin. Wochensch.*, 1894, n° 48, p. 1084).

Abel. — *Deutsch. med. Wochensch.*, 1894, n° 48, p. 889 et 50, p. 936).

Ehrlich, Kossel, et Wassermann. — (*Deutsche med. Wochensch.* 1894, n° 16, p. 353.

Schubert. — (*Deustsche med. Wochensch.*, 1894, n° 22, p. 476).

Canon. — (*Deustche med. Wochensch.*, 1894, n° 23, p. 500).

Kôrte. — (*Berl. Klin. Wochensch.*, 1894, n° 46, p. 1035).

Aronson. — (*Wien. med. Wochensch.*, 1894, n° 48, p. 2046).

Ranke. — (*Münch. med. Wochensch.*, 1894, n° 45, p. 881).

Bokai. — (*Wien. med. Presse*, 1894, n° 46, p. 1778).

Rumpf. — (*Münch. med. Wochensch.*, 1894, n° 47, p. 938).

Seitz. — (*Therap. Monatsh.* 1894, p. 605).

Mosler. — (*Münch. med. Wochensch.*, 1894, n° 48, p. 956).

Hilbert. — (*Berl. Klin. Wochensch.* 1894, n° 48, p. 1084).

Möller. — (*Centr. bl. f. inn. med.* 1894, n° 48, p. 1130).

Le Gendre, Lebreton, Sevestre. — (*Semaine médicale* 1894, p. 568-569).

Rabot. — (*Lyon médical*, 16 déc. 1894).

Charon. — *Journ. de méd. et de chir. de Bruxelles*, 1894, 4, p. 337).

Woodhead. — The diagnosis and antitoxie serum treatment of diphteria (*Lancet*, 15 déc. 1894, p. 1410).

Washbourn, Goodall et Card. — Sur une série de cas de diphtérie traités par le sérum antitoxique (*Semaine médicale*, 1894, p. 571).

Mya. — La sieroterapia antidifteriea nell' Istituto pediatrico di Firenze. (*Sperimentale*, 1er déc. 1894, p. 667).

Massei. — Qualche easo di crup e di difterite curato eol siero di Behring (*Riforma med.*, 1894, p. 680).

Campbell White. — (*New-York med. Record.*, 17 nov. 1894, p. 609).

Asch. — Zur Casuistik der Heilserum-Exantheme (*Berl. Klin. Wochensch*, 1894, n° 51, p. 1152).

Lublinski. — Ueber eine Nachwirkung des Antitoxins bei Behandlung der Diphtherie. — (*Deutsche med. Wochensch.*, 1894, n° 45, p. 857).

Scholz. — Nachwirkungen des Diphtherieheil serums (*Deutsche med. Wochensch.*, 1894, n° 46, p. 880.

Mendel. — Hanthœmorrhagien, nach Behring's Heilserum (*Berl. Klin. Wochensch*, 1894, n° 48, p. 1088).

Baginsky. — Zur Serumtherapie der Diphterie (*Berl. Klin. Wochensch.*, 1894, n° 52, p. 1173).

Le Gendre. — (*Semaine médicale*, 1894, p. 508).

R. Lépine. — La Sérothérapie de la Diphtérie (*Semaine médicale*, 26 déc 1894).

Widerhofer. — Communication à la Société Imperio-Royale des médecins de Vienne. (*Bulletin médical*, 27 déc. 1894, p. 1160).

Paul Raugé. — La valeur et les origines de la sérumthérapie diphtérique. (*Bulletin médical*, 2 déc. 1894).

Landouzy. — Traitement de la diphtérie : Le traitement à faire et les traitements à ne pas faire. (*Gazette des hôpitaux*, 25 et 27 déc. 1894).

TABLE DES MATIÈRES

Préface. 5

Chapitre Ier. — Aperçu général sur le sérum antidiphtérique. 9

Chapitre II. — La sérothérapie à l'hôpital Trousseau, en octobre-novembre 1894 13

Chapitre III. — Résultats obtenus 38

Chapitre IV. — Accidents immédiats et tardifs de la sérumthérapie 44

Conclusions. 68

Bibliographie. 71

Lille, imp. Le Bigot Frères, rue Nicolas-Leblanc, 25.